

The title 'RETOS EN BIOMEDICINA' is rendered in large, bold letters. The word 'RETOS' is in a dark blue gradient, while 'EN BIOMEDICINA' is in a bright cyan. The letters are filled with various microscopic images: red blood cells, purple spherical cells, and a large, textured purple virus-like particle. The background is white.

RETOS EN BIOMEDICINA

———— CÁTEDRA ————

FUNDACIÓN
QUAES
IMPULSADA POR ASCIRES GRUPO BIOMÉDICO



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

CÀTEDRA



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



edUPV

Universitat Politècnica de València

Resumen

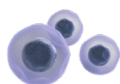
El libro Retos en Biomedicina surge del compromiso de la Fundación QUAES y la Cátedra Fundación QUAES en la UPV para mantener la difusión de información científica a la sociedad. Con el fin de acercar disciplinas como la bioquímica, la biología molecular y celular y la genética, que desempeñan un papel fundamental en la medicina actual, el libro Retos en Biomedicina ha recogido artículos escritos por autores de muy alto nivel científico, educativo y humanista, con un lenguaje accesible, con la finalidad de fomentar y despertar la atención por aquellos temas que hemos considerado de especial relevancia actual e interés divulgativo.

ÍNDICE

Viruela del mono: un salto zoonótico consolidado. César Nombela.....	8
Panorámica de las enfermedades neurodegenerativas. Justo G. de Yébenes.....	12
El papel del ingeniero biomédico en medicina. Juan Antonio Romero.....	16
El proyecto genoma humano llega a su fin. Javier Benítez.....	20
Desafíos de la medicina de precisión en España: el programa IMPaCT. Ángel Carracedo.....	23
COVID-19: persiste la pandemia. César Nombela.....	26
¿Serán los cerdos las futuras fábricas de órganos para trasplante?. Rafael Matesanz.....	30
Desarrollan una nueva herramienta CRISPR con la que poder estudiar la función de todos los genes humanos. Sandra Rodríguez Perales y Raúl Torres.....	33
Teragnosis: un nuevo hito en la terapia individualizada. Mar Soria.....	36
Hongos Comensales: cómo ayudar sin molestar. Elvira Román, Rebeca Alonso-Monge y Jesús Pla.....	38
Resultados médicos de la guerra nuclear. Justo G. de Yébenes.....	42
Los organoides como nuevos modelos para la investigación biomédica. Beatriz Martínez Delgado.....	46
Mejorar la calidad de vida: objetivo principal y primordial en el manejo de las disfunciones del suelo pélvico en la mujer. Sabina Salicrú.....	49
Panorama de las enfermedades del hígado. Vicente Carreño.....	52
La enfermedad de Alzheimer. Francisco J. Muñoz López.....	55
Trastornos del sueño y deterioro cognitivo. Diego García Borreguero.....	58
<i>Trabecular bone score</i> (TBS): nueva herramienta complementaria a la estimación de la densidad mineral ósea en el diagnóstico de calidad ósea. Silvana Di Gregorio.....	62
Cuando el cáncer es hereditario. Javier Benítez.....	65
Microbiota y salud. Fernando Peláez.....	68
El <i>mindfulness</i> en la salud y el bienestar. Begoña Mellado.....	72
Tabaco, alcohol y cáncer oral: lecciones aprendidas desde una enfermedad rara. Jordi Surrallés.....	74
Una dinámica más racional en nuestra sanidad. Los modelos clásicos contienen tesoros que no debemos dejar escapar. Mejorar, optimizar y actualizar Jose Luis Pomar.....	77



Imagen molecular en investigación oncológica: la importancia de la tomografía de emisión de positrones (PET). Francisca Mulero	80
El conocimiento de las relaciones de consanguinidad prehistóricas: grupo de investigación en arqueoecología social mediterránea de la Universitat Autònoma de Barcelona. Eva Cedrán Beltrán , Vicente Llull , Rafael Micó , Camila Oliart , Cristina Rihuete Herrada y Miguel Valério	83
El camino de la inteligencia artificial (IA) en imagen médica. José Ferrer Rebolleda	86
Retos en enfermedades cardiovasculares. José Luis Pomar	89
De ratones y genes en biomedicina. ¡Esos benditos roedores! Sagrario Ortega	92
Abordaje del síndrome genitourinario en pacientes que han superado un cáncer hormonodependiente. Ana Isabel Montero Armengol	96
Efectos de las radiaciones ionizantes a bajas dosis; estudios epidemiológicos. Pablo Fernández Navarro	99
El descubrimiento de la hormona antidiabética: contribuciones pioneras de investigadores europeos. Desvelado el mito de Banting y Best. Alberto de Leiva Hidalgo	102
Genes neandertales en nuestros cromosomas. Antonio Rosas	105
La metabolómica y la búsqueda de corazones sanos. Daniel Monleón	109
Los Beatles y la invención de la tomografía computarizada. Vicente Belloch	112
Retos en la disponibilidad de medicamentos. Fernando Lamata	117
Nuevos paradigmas en el diagnóstico de precisión del cáncer de próstata. Pere Bassa Massanas	121
La rabia ¿podría volver a ser un problema de salud pública en España?. Rosa María Estévez	125
Bacterias multirresistentes, la pandemia continua y silenciosa: Francisca Vicente	128
Consecuencias de la menopausia en la mujer, y los síntomas asociados. Antonio Cano	132
Prevención del cáncer de pulmón. Rodolfo Chicas	135
¿Debemos normalizar vivir cansados?. Asier Bengoechea Calafell	138
El (largo) camino de la investigación biomédica: Anna García-Elias Heras	141
El surfactante pulmonar y el mantenimiento de una superficie respiratoria operativa: Jesús Pérez Gil	144



Prólogo



Eduard Riera Gil

Coordinador Medicina Nuclear. CETIR Grup Mèdic

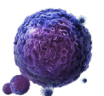
La satisfacción que supuso la publicación de *Retos COVID-19*, dos libros que recopilaron una cincuentena de artículos de opinión de científicos expertos y de experiencias personales y profesionales recogidas en nuestro Foro de Comunicación a lo largo de la pandemia, nos animó en Fundación QUAES a subir

otro escalón en nuestro compromiso creciente para conectar y transmitir información científica rigurosa y veraz a asociaciones, a pacientes, a profesionales de la biomedicina, a estudiantes y a la población en general.

Superada una situación de vulnerabilidad social sin precedentes, el nuevo foro Retos en Biomedicina surgió, tras la pandemia y manteniendo la esencia del foro *Retos COVID-19*, del compromiso de la Fundación para mantener la difusión de información científica a nuestros amigos lectores. Así, desde su inicio y bajo la premisa de acercar disciplinas como la bioquímica, la biología molecular y celular y la genética, que desempeñan un papel fundamental en la medicina actual, el foro Retos en Biomedicina ha recogido artículos escritos por autores de muy alto nivel científico, educativo y humanista, con un lenguaje accesible, con la finalidad de fomentar y despertar la atención por aquellos temas que nuestro comité científico ha considerado de especial relevancia actual e interés divulgativo.

Este nuevo libro Retos en Biomedicina incluye los artículos escritos hasta la fecha en nuestro foro por facultativos médicos, por investigadores biomédicos y por profesores universitarios de nuestro país. Todos han aportado al lector, de manera altruista, su talento, facilitando así la labor difusora de la Fundación.

La biomedicina es un término conceptualmente muy amplio y enormemente atractivo, en el que podemos incluir el conocimiento y la investigación común a los campos de la medicina, de la biología mole-



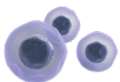
cular, de la inmunología, la genética, la física y la ingeniería biomédica y bioingeniería, la biotecnología, la zoología, la botánica y la farmacología.

Desde el primer artículo "La viruela del mono: un salto zoonótico consolidado", de nuestro admirado César Nombela, publicado en *Retos en Biomedicina* el 2 de junio del 2022, una serie de artículos divulgados durante más de cuarenta semanas en el nuevo foro se han recopilado en este nuevo libro de Fundación QUAES.

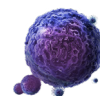
Sin olvidarnos de las secuelas tardías y persistentes del coronavirus, se han analizado las bases biológicas de distintas enfermedades, del diagnóstico, de la terapia y de la prevención de patologías muy prevalentes en nuestro entorno en los campos de la oncología, la neurodegeneración y la salud mental, las enfermedades cardiorrespiratorias, la patología ginecológica y las enfermedades metabólicas. Todas tienen su merecido protagonismo en el conjunto de los artículos de *Retos en Biomedicina*. Además, la genómica y las nuevas terapias génicas y celulares, la ingeniería de tejidos y la relación creciente y extraordinariamente interesante de la genética con la paleopatología ha propiciado que incluyamos la publicación de artículos de opinión de científicos y arqueólogos. También los retos de la inteligencia artificial, aspectos relevantes de la medicina preventiva y los desafíos de la medicina personalizada y de precisión han sido objeto de atención por nuestros autores.

La publicación de este libro es nuestra oportunidad para agradecer a todos nuestros articulistas la calidad de sus textos y su esfuerzo desinteresado por acercar a los lectores la biomedicina como una herramienta asentada en el conocimiento intrínseco, molecular y genético causal de las enfermedades, sin olvidar el concepto más amplio de la salud considerada como bienestar físico, mental y social.

Y agradecemos muy especialmente el apoyo incondicional de nuestros lectores y seguidores, que hacen posible semanalmente la publicación de artículos y noticias a través de nuestro foro, que nos hacen llegar constantemente sus opiniones y expectativas y que constituyen, sin duda, el compromiso y la motivación que nos ayudan a seguir adelante.



Para la elaboración de este libro hemos querido respetar el estilo de cada uno de los autores que han colaborado en la elaboración de los artículos



Viruela del mono: un salto zoonótico consolidado



César Nombela

Catedrático de Microbiología.
Patrono de la Fundación QUAES

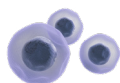
Con la pandemia COVID-19 aún lejos de una resolución total, así lo ponen de manifiesto el medio millón de casos diarios en todo el mundo con unos 1800 fallecimientos, nos sobresalta la noticia de un nuevo brote infeccioso vírico, la viruela del mono transmisible entre humanos.

La palabra viruela referida a humanos nos evoca la enfermedad infecciosa más letal de cuantas han afectado a la humanidad. El virus de la viruela humana, de muy elevada transmisibilidad respiratoria y por contacto, se extendió causando la muerte del 35 % de los afectados en pandemias que sucedieron a partir del siglo XVII. Hace unos 1700 años, los vikingos fueron afectados por esta enfermedad. No hay dudas de afectaciones de viruela en poblaciones humanas desde muchos años antes. Sin embargo, el virus de la viruela humana moderna se diferencia mucho del de los vikingos que se extinguió. Todo apunta a que, en los últimos tres siglos, surgió la muy letal viruela humana, así como otras formas de adaptación de poxvirus, como el de la vaca o el del mono.

Fue precisamente la viruela de la vaca la que utilizó Jenner, a finales del siglo XVIII, para iniciar las prácticas de vacunación, inoculando material de pústulas de la ubre vacuna afectada de viruela. Este agente vacuno resultaba relativamente benigno para el ser humano, al tiempo que inducía una protección frente a la terrible viruela humana. El éxito de la vacunación, tras dos siglos, fue tal que en 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) pudo declarar erradicada la viruela humana.

La viruela del mono salta al hombre, se consolida el contagio entre humanos

El primer caso de afectación humana por viruela del mono data de 1970 y se detectó en el África Subsahariana. Quedó claro que el contacto con los propios simios, incluso su ingestión como alimento, así como con los roedores (ratas, ardillas, perritos de las praderas, etc.) que albergan este virus, era el origen de es-



tos contagios. Con ello, desde entonces se ha planteado una activa supervisión de casos, especialmente en la República Democrática del Congo (RDC), el área más grande en la que la viruela del mono resulta endémica. Este seguimiento ha permitido lograr información muy relevante, tanto sobre la consolidación de la transmisión entre humanos, como sobre la protección cruzada que confiere la vacuna de la viruela, la que se basa en inocular el virus vaccinia.

La evolución desde 1970 de las infecciones en humanos con viruela de mono resulta muy ilustrativa de lo que, sin duda, es una adaptación de este virus al hombre como hospedador. También de cómo influye la eventual protección que pueda aportar la vacunación de viruela. El número de casos humanos de viruela del mono entre 1970 y 1980 fue de 59 en la RDC. Hay que señalar que hasta 1980 continuaron las prácticas de vacunación de viruela en todo el mundo, lo que pudo significar una protección activa frente al virus del mono.

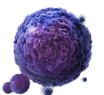
En los cinco años posteriores a 1980 se detectaron otros 338 casos en la República del Congo y África occidental; la mayor parte aparecen debidos a contacto con animales o alguna transmisión limitada entre humanos, tratándose siempre de no vacunados de viruela. Pero el seguimiento de los nuevos contagios, a partir de 1996, marca un cambio notable. En el primer año se registraron 88 casos y, de los registrados hasta 2005, menos de la cuarta parte se pudieron trazar a contactos con animales. Se puede concluir que ya se producía transmisión activa de este virus de simio entre humanos, algo favorecido al cancelarse la vacunación tras la erradicación en 1980.

Una pregunta fundamental, especialmente relevante por la reemergencia actual de este virus del mono, es si la intensificación de la transmisión entre humanos supone algún cambio genético adaptativo que conlleve mayor transmisibilidad, al tiempo que mayor o menor virulencia.

El genoma de los orthopoxvirus

Los poxvirus están entre los virus de mayor tamaño y con organización genética más compleja. Entre los orthopoxvirus se cuentan los ya referidos: el causante de la viruela humana, el de la vaca, el del mono y el virus vaccinia que se emplea para vacunar. Su material genético, ADN de doble cadena con un tamaño aproximado de unos 200 000 pares de bases, hace que por su propia naturaleza no estén sujetos a intensos procesos de mutación (tienen sistema de corrección de errores en la replicación). Sin embargo, los datos del genoma de cada uno de ellos son altamente sugestivos de que diversos cambios genéticos

La viruela del mono salta al hombre, se consolida el contagio entre humanos



constituyen la fuerza evolutiva que determina las adaptaciones correspondientes. Y todo ello tanto en lo referente al hospedador como a su propia virulencia. De hecho, la región central del genoma de estos virus parece muy conservada, mientras que los extremos terminales varían notablemente según el hospedador al que están adaptados.

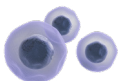
El virus de la viruela humana, que no afecta a ningún otro hospedador, parece ser el de menor tamaño genómico (186 000 pb); por el contrario, el de la viruela de la vaca, que en el hombre produce una infección benigna, tiene el tamaño más grande (220 000 pb) y muestra un espectro de hospedador más extendido (humanos, felinos, roedores, bóvidos). En cuanto al genoma del virus de la viruela del mono, alcanza un tamaño de 197 000 pb y los genes presentes en los extremos terminales afectan a la inmunomodulación y, por tanto, al espectro de hospedador.

La importación de casos de viruela del mono, que conlleva contagio entre personas, se ha venido consolidando a medida que se asentaron los cambios genéticos comentados. En 2003 se produjo un brote en Estados Unidos, 47 personas fueron afectadas debido a la importación de roedores (perritos de las praderas) como mascotas desde África. Igualmente, el movimiento de viajeros infectados desde Nigeria produjo casos en Israel, Singapur y Reino Unido. Todo ello da cuenta de que la adaptación de este virus al ser humano se ha ido consolidando y que los aludidos cambios genéticos son responsables de esta adaptación. Al menos dos linajes han sido descritos: uno, altamente patógeno, cuya mortalidad puede llegar al 10 % de los afectados y que predomina en la RDC. El otro, más bien propio del África Occidental, que da lugar a un proceso más benigno, de mortalidad no mayor del 1 %.

La reemergencia reciente, necesidad de medidas enérgicas de control

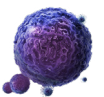
Desde hace pocas semanas, el mundo vive una alerta sanitaria que, sin duda, es consecuencia de la evolución del virus que nos ocupa y su adaptación a infectar al ser humano, así como a transmitirse activamente entre personas. La OMS contabiliza ya más de 550 casos confirmados, en unos 30 países. España, con más de 120 casos confirmados, ocupa la cabeza junto con Reino Unido, seguida de cerca por Portugal. Hay que destacar que la transmisión parece asociarse mayormente a grupos de homosexuales masculinos y, a veces, se asocian al consumo de drogas. En ningún caso cabe catalogar la viruela del mono como enfermedad de transmisión sexual, pero es el contacto íntimo con los afectados, o con sus enseres y objetos (fómites), el que determina el contagio.

Es la hora de demandar una actuación enérgica de los sistemas de salud en los países occidentales donde se suceden los casos con gran celeridad. Obligado es confirmar los diagnósticos de esta forma de viruela y, desde ahí establecer el origen de los contagios. Identificar los focos desde los que se ha extendido es igualmente abordable con la tecnología de que se dispone. Son los afectados quienes lo transmiten, por vía respiratoria o por contacto con los objetos que manejan.



La palabra clave es prevención, lo que conlleva cuarentena para afectados y sospechosos, así como sus mascotas. Hay dos factores que mueven al optimismo en cuanto al desarrollo de esta extensión de viruela del mono. Primero, los casos conocidos hasta ahora parecen leves, no requieren hospitalización y el desarrollo de la infección es limitada. Segundo, quienes fuimos vacunados frente a la viruela humana —los mayores de cuarenta y dos— tenemos alguna protección frente a la viruela del mono. No obstante, la vigilancia epidemiológica y la actuación preventiva han de ser intensas y enérgicas, nada excluye que se puedan producir rebrotes similares con virus de mono más patógenos.

Finalmente, los recursos terapéuticos para prevenir o tratar, aunque limitados, deben ser empleados con prontitud y eficacia. La vacunación actualmente disponible contra la viruela (con la estirpe Ankara del virus vaccinia) puede ser protectora. No obstante, se desarrollan nuevas versiones como la llamada Imvanex, administrable en dos dosis y que parece alcanzar un 85 % de protección frente a la viruela del mono. Su disponibilidad hace aconsejable disponer de este producto vacunal para su administración a quienes ha-



Panorámica de las enfermedades neurodegenerativas



Justo García de Yébenes

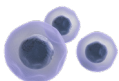
Neurólogo

Premio Rei Jaume I de Investigación en Medicina Clínica

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por los siguientes elementos:

- No se deben a factores exógenos como las infecciones, los traumatismos, los tumores, los trastornos vasculares, los tóxicos u otros.
- Su edad de aparición es variable, pero en general es la edad adulta o presenil, y su curso es progresivo.
- Su fenotipo clínico y sus características patológicas se derivan de la afectación preferente de un determinado grupo neuronal que produce un neurotransmisor (las neuronas colinérgicas del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer, las dopaminérgicas nigroestriatales en la enfermedad de Parkinson, las neuronas espinosas de pequeñas y medianas GABAérgicas estriatales en la enfermedad de Huntington, etc.). Los síntomas de estas enfermedades son característicos, pero no exclusivos de cada una de ellas. Por ejemplo, los déficits cognitivos son típicos de la enfermedad de Alzheimer, pero pueden aparecer en la de Parkinson o la de Huntington. La lentitud de los movimientos es característica de la enfermedad de Parkinson, pero ocurre en otras como la enfermedad de Huntington juvenil.

A veces un tratamiento modifica el fenotipo de una enfermedad. Por ejemplo, los neurolépticos en la enfermedad de Huntington pueden convertir las disquinesias en un cuadro parecido al de la enfermedad de Parkinson; la L-DOPA o agonistas dopaminérgicos pueden producir disquinesias en pacientes parkinsonianos.



Tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas

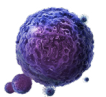
Las enfermedades neurodegenerativas pueden tratarse de cuatro modos: sintomático, neuroprotector, neurorestaurador y erradicador. El tratamiento sintomático pretende corregir los signos y síntomas de la enfermedad, aunque el curso natural de la enfermedad no se modifique. Este tratamiento intenta corregir con un fármaco, o con un procedimiento, el trastorno de neurotransmisión que la enfermedad produce. Por ejemplo, la L-DOPA o agonistas dopaminérgicos pueden producir un efecto tan beneficioso y tan duradero que la clínica de los pacientes recupera años de buena funcionalidad. Otros tratamientos sintomáticos, no tan eficaces, son los potenciadores colinérgicos en la enfermedad de Alzheimer o los depresores de monoaminas, en la de Huntington.

Otros tratamientos sintomáticos más intervencionistas han recibido mucha atención en los últimos años. Las lesiones en algunos núcleos cerebrales producen una mejoría de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, especialmente el temblor. Esto llevó al desarrollo de la cirugía estereotáxica, talamotomías y palidotomías, que casi se abandonaron con la llegada de la L-DOPA y los agonistas dopaminérgicos. La aparición de los efectos secundarios del tratamiento con L-DOPA, desarrolló mucho la estimulación intracerebral profunda que modifica los circuitos del sistema motor mediante un bloqueo por despolarización de los núcleos que activa. Más recientemente, con la misma idea de modificar la circuitería motora de los ganglios basales, se ha comenzado a utilizar el HIFU (High Intensity Focussed Ultrasound), que mejora la situación clínica de los pacientes sin necesidad de realizar una intervención quirúrgica.

El tratamiento neuroprotector es el que pretende parar o enlentecer la evolución de la enfermedad. Tratamientos neuroprotectores son el aumento de la eliminación de cobre en la enfermedad de Wilson, un tipo de distonía tratable, la potenciación de la función mitocondrial en la ataxia de Friedreich, la activación motora en Parkinson o la estimulación cognitiva en Alzheimer.

Muy recientemente se ha despertado un gran interés en el desarrollo de tratamientos neuroprotectores mediante vacunas y anticuerpos monoclonales y la terapia génica. Las vacunas contra el β -amiloide se utilizaron en la enfermedad de Alzheimer con la idea de que la eliminación del péptido patógeno mejoraría la clínica. Los ensayos se suspendieron porque la vacuna produce inflamación cerebral. También se han utilizado vacunas contra la α -sinucleína, la proteína responsable de la enfermedad de Parkinson, a mi juicio, con menos fundamento que en la enfermedad de Alzheimer puesto que la α -sinucleína es una proteína intracelular y, por tanto, más difícil de extraer.

El tratamiento neuroprotector es el que pretende parar o enlentecer la evolución de la enfermedad



La terapia génica ha sido utilizada en algunas de estas enfermedades. El tratamiento con ASO (oligo nucleótidos antisentido) se ha demostrado muy eficaz en la modificación del curso de la enfermedad en la atrofia espinal infantil. También se han utilizado los ASO para suprimir la síntesis de la huntingtina mutada, la proteína cuyo alargamiento de la cadena de poliglutaminas produce la enfermedad. Se ha visto que este tratamiento reduce la síntesis de la huntingtina mutada, pero no sabemos si esto se traduce en una mejoría de la evolución clínica de los pacientes tratados.

El tratamiento neurorestaurador pretende reponer las células perdidas a lo largo de la enfermedad. Se realiza mediante la administración de factores neurotróficos o los implantes de células procedentes de distintos tipos de estirpes celulares. Los ensayos clínicos realizados con estos productos en estas enfermedades no han producido hasta la fecha resultados convincentes.

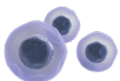
El tratamiento erradicador pretende eliminar la presencia de la enfermedad en una determinada familia o localización geográfica. En la enfermedad de Huntington, por ejemplo, con una incidencia baja de mutaciones "de novo", podría eliminarse la enfermedad de esa familia mediante la práctica de diagnóstico prenatal o preimplantatorio. En una familia con distonía DYT-1, en la que el gen tiene una penetrancia de solo el 30 % y aumenta mucho con estrés perinatal, podría considerarse la realización de cesárea en los partos de los portadores de la mutación como una forma de erradicar la enfermedad.

La investigación sobre enfermedades neurodegenerativas en España

A principios del siglo xx, la investigación sobre neurociencias alcanzó un gran nivel gracias al trabajo de Cajal y sus colaboradores. Pero esta excelencia desapareció tras la muerte de Cajal, la guerra civil y la posguerra. A partir de los años 60 y 70 empezó a recuperarse algo de lo perdido con la vuelta a España de muchos investigadores, clínicos y básicos, formados en el extranjero.

A finales del siglo xx se construyeron grandes centros de investigación en cáncer (CNIO) y en enfermedades cardiovasculares (CNIC) y se pensó en construir un tercer centro dedicado a enfermedades neurodegenerativas (CIEN). Pero la existencia de una masa importante de investigadores en muchas universidades, hospitales y centros de investigación indujo a pensar a los gestores del Instituto de Salud Carlos III que era preferible crear una estructura que coordinase a los investigadores existentes y les aportase una financiación estable, independiente de cualquier coyuntura. Así se creó el CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas).

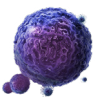
En este momento el CIBERNED acoge a 630 investigadores clínicos y básicos, pertenecientes a 55 grupos de investigación repartidos por todo el país en hospitales, universidades y centros de investigación. El CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) dispone de tres institutos dedicados en exclusiva a las neurociencias: el Instituto Cajal en Madrid, el Instituto de Neurociencias de Alicante y el Centro In-



ternacional de Neurociencia Cajal de Alcalá de Henares. Otros institutos del CSIC cuentan con grupos de investigación en neurociencias muy potentes.

En este momento, la producción científica en neurociencias básicas y clínicas se encuentra entre las más altas de las diversas áreas temáticas de la ciencia en España y figura, de forma consistente, entre la producción científica en esta área de los diez países más avanzados del mundo.

En resumen, el alargamiento de la esperanza media de vida que tiene lugar en todo el mundo, en especial en los países desarrollados, es previsible que aumente la importancia social de las enfermedades neurodegenerativas y los esfuerzos científicos por superarlas. Todas las partes implicadas deben estar preparadas para el esfuerzo que ello va a suponer.



El papel del ingeniero biomédico en medicina



Juan Antonio Romero Martín
Ingeniero del equipo de I+D+i de Ascires

En la actualidad, vivimos un permanente avance científico y tecnológico con el consiguiente desarrollo de una infinidad de herramientas que nos están permitiendo mejorar e intervenir en un gran número de procesos médicos. Es así que, en la última década, han aparecido nuevas tecnologías integradas a los dispositivos médicos, como el aprendizaje automático, la inteligencia artificial, la

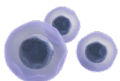
computación ubicua y generalizada, etc., que han logrado acelerar el conocimiento.

La innovación a través de la integración de la ingeniería en la medicina ofrece nuevos instrumentos que aseguran revolucionar el concepto clásico que se tenía de la medicina, cada vez más exigente y demandante, apostando por las nuevas tecnologías y el desarrollo de las mismas mediante la formación de grupos multidisciplinarios que trabajan como un engranaje dentro de los equipos de I+D+i.

Papel del ingeniero biomédico

El papel del ingeniero ha sido crucial en el desarrollo de la medicina, más aún en los últimos años con la creación de la carrera de ingeniería biomédica, una especialización que relaciona a los ingenieros con las ciencias de la salud, nacida de la necesidad de dar soluciones al avance vertiginoso de la medicina.

Estos entornos cada vez más dinámicos hicieron que los ingenieros tuvieran que adaptar sus habilidades y competencias e integrar sus capacidades al mundo de la medicina. Si bien, la ingeniería biomédica es una de las disciplinas más recientemente reconocida en la práctica de la ingeniería, es tal vez en el entorno clínico donde hemos visto la evidencia de esta fusión, ya que son los ingenieros biomédicos los responsables de integrar sus conocimientos básicos en medicina y sus sólidos conocimientos en ingeniería para



aplicarlos en la resolución de problemas médicos, desarrollo, diseño, selección, gestión y uso seguro de los dispositivos, siempre comprometidos con el progreso de las ciencias biomédicas.

¿Por qué se necesita un ingeniero biomédico?

La diversidad y creación de esta nueva tecnología abarca desde la aplicación de modelos matemáticos hasta el manejo de recursos técnicos que requiere la habilidad de un ingeniero para su aplicación a fin de alcanzar el mejor aprovechamiento de ambos conocimientos. Es ahí donde cobra vida el papel del ingeniero biomédico.

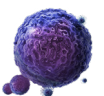
El conocimiento de los modelos matemáticos, estadísticos y de informática son más restringidos en el área médica clásica, siendo los ingenieros biomédicos capaces de utilizar estas habilidades para desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías. Actualmente, algunos de los avances en cuanto a la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano y el desarrollo de ciertas patologías han sido realizados por ingenieros biomédicos, mediante la traducción de un órgano complejo o del comportamiento de una determinada lesión en ecuaciones matemáticas y algoritmos que posteriormente se ejecutarán en un ordenador a fin de predecir un resultado.

Hoy en día los ingenieros biomédicos aplican sus conocimientos en la creación de diversas formas del tratamiento y al desarrollo de equipos de diagnóstico, materiales biocompatibles, dispositivos portátiles de diagnóstico de enfermedades, prótesis, fitofármacos y en el diseño de órganos artificiales (impresión 3D). Pero también hay otras ramas donde pueden aportar su conocimiento, como es en el diagnóstico por imagen.

El papel del ingeniero biomédico en la radiología

Técnicas de imagen como la resonancia magnética, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones, mamografía, etc., son estudios de ayuda al diagnóstico que contribuyen a definir el estado de la enfermedad de un paciente. En los últimos años se han convertido en pruebas cada vez más solicitadas por los médicos y exigibles por los pacientes, debido a que contribuyen al diagnóstico precoz de una enfermedad y sirven de herramienta imprescindible como antesala al tratamiento de diversas patologías.

¿Y si fuera posible obtener valores cuantitativos y prever un resultado en función de variables técnicas?



La adquisición de la imagen depende de varios factores, como la experiencia del técnico, la colaboración del paciente, la técnica utilizada, entre otras, pudiendo interferir en la valoración de la prueba. Asimismo, la precisión diagnóstica está sometida a la experiencia del radiólogo, la ausencia de datos clínicos y antecedentes del paciente, pudiendo requerir el radiólogo de la valoración por otro especialista cuando se enfrenta a patologías muy complejas. Todo ello conlleva a la duplicidad de pruebas y extensión del periodo del resultado de un diagnóstico, con el consiguiente sobre costo e incremento en el tiempo de respuesta para el tratamiento de los pacientes.

¿Y si fuera posible obtener valores cuantitativos y prever un resultado en función de variables técnicas? La unión de los conocimientos de ingeniería con los conocimientos clínicos forman un tándem en busca de una mejora que beneficie al eje central de nuestra institución: el paciente.

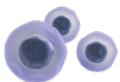
Estas herramientas ayudan al radiólogo a tener seguridad en el diagnóstico, siendo el ingeniero el facilitador mediante el manejo de determinadas herramientas. Uno de los mayores impactos en esta temática de los avances tecnológicos se dará en el terreno de la inteligencia artificial (IA).

La IA se refiere a la capacidad de cálculo para realizar tareas similares a las realizadas por los humanos a fin de generar un resultado con alto valor agregado. La rama de la imagen médica es una de las aplicaciones más interesantes en el campo de la IA. Los radiólogos pueden hacer un gran uso de los ordenadores a través de técnicas de detección y diagnóstico, reduciendo errores y aumentando la eficiencia radiológica.

Otras aplicaciones posibles se basan en el aprendizaje profundo (*deep learning*) que requieren una recopilación de datos que posteriormente la máquina utilizará para su autoformación. Tales datos siempre deben proporcionar el resultado que se espera. El modelo debe incluir las características que son más importantes para lograr el resultado con la capacidad de realizar generalizaciones cuando detecta un patrón determinado.

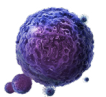
Por otro lado, el aprendizaje profundo (*deep learning*) permite una clasificación más compleja, así como la reducción automática de la dimensionalidad, a través de un criterio de extracción de características jerárquicas. El procesamiento de imágenes con datos clínicos permite relacionar patrones de diagnósticos y características de las exploraciones radiológicas.

En los últimos años, está cobrando fuerza otro tipo de análisis: la radiómica. Se trata de un nuevo campo en el que una gama de atributos, como la geometría, la fuerza y la textura, se determinan a partir de imágenes radiológicas, generando patrones; estos patrones se podrían utilizar para subtipificar, clasificar y estadificar tumores. Además, ayudan a la predicción, pronóstico, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.



Finalmente, la ingeniería biomédica es una rama de la ingeniería con muchos años de existencia en el extranjero, pero poco extendida en nuestro país, a pesar de que las principales universidades a nivel nacional las ofertan, demandando expedientes académicos excelentes. La razón de esta efervescencia es evidente cuando se visualiza el futuro próximo. Queda claro que los ingenieros biomédicos trabajan en entornos en los cuales deben amoldarse a las nuevas tendencias mediante la formación continuada, adquiriendo nuevos conocimientos y competencias.

Haciendo referencia a aquel adagio que dice, “la mejor manera de predecir el futuro es crearlo”, son pues los ingenieros biomédicos los que tienen el papel de contribuir al progreso a través de la tecnología en favor de la ciencia y del paciente.



El Proyecto Genoma Humano llega a su fin



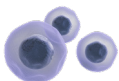
Dr. Javier Benítez

Genetista y presidente de la Fundación QUAES

El borrador del Proyecto Genoma Humano se presentó en febrero del 2001 en las revistas *Nature* y *Science*, el mismo día y a la misma hora. Una empresa privada, Celera, dirigida por Craig Venter, y el NIH, entidad pública americana, con Francis Collins como director del proyecto, compitieron con estrategias diferentes para descifrar el genoma, pero, tras múltiples presiones, estuvieron de

acuerdo en presentar los resultados conjuntamente, como un ejemplo más de la colaboración público-privada (1,2). En aquel momento fueron capaces de secuenciar y descifrar al completo el 90 % del genoma; identificar alrededor de 30 000 genes (en lugar de los 100 000 que se pensaba que existían y de los 20 000 que se sabe en la actualidad); mostrar que el viejo dogma, un gen/una proteína no era correcto, ya que un gen puede codificar proteínas diferentes; encontrar múltiples secuencias repetidas de longitud variable y significado desconocido, y que el genoma humano coincidía en el 99.9 % de las personas, pero que se diferenciaba en un 0.01 % de bases, y que ese pequeño porcentaje de marcadores, de un solo cambio de base (SNPs,) era el responsable de las diferencias fenotípicas y de resistencia a susceptibilidad y enfermedad que presentamos. Quedaba un 10 % por descifrar, pero los datos obtenidos permitían ser optimistas en cuanto al potencial conocimiento que nos ofrecía. El borrador presentaba algunos defectos, no solo en la cobertura (90 %), sino también en el índice de errores (1/1000 bases), el número de vacíos o huecos en la lectura (unos 150 000) y solo el 28 % se podía considerar como terminado.

En el 2003 se lanza un nuevo borrador, más completo con un 92 % de cobertura, una menor tasa de error (1/10 000 bases) y un menor número de huecos, 400. Finalmente, en el 2022, un consorcio de seis gru-pos, el T2T (Telomere-to-Telomere), descifró con éxito el 8 % que faltaba del genoma y sus resultados se publicaron en la revista *Science* (3).



¿Qué nos aporta ese 8 %?

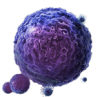
La nueva secuenciación ha venido a resolver al 100 % los interrogantes que quedaban; se han descifrado las duplicaciones recientes del ADN, las que se encontraban a lo largo del genoma y en lugares específicos, como las secuencias centroméricas tan importantes para la división celular, y la de los cinco brazos cortos con sus satélites de los cinco cromosomas acrocéntricos: el 13, el 14, el 15, el 21 y el 22. También nos ha mostrado cómo estas regiones de los 5 cromosomas comparten el 97 % de su estructura.

En total, se han añadido 200 millones de pares de bases a los casi 3000 millones (actualmente 3055 millones) que ya se tenían y que no se podían secuenciar por ser zonas muy repetitivas. En estas zonas hay predicciones de 1956 genes que se prevé que codifican para proteínas, de los que 99 no se tenía noticias de su existencia. El sistema HLA que codifica para 150 proteínas implicadas en susceptibilidad y resistencia, también a los rechazos a los trasplantes, o que protegen de muchas patologías e infecciones, puede ser uno de los beneficiarios. Su ausencia, o mal funcionamiento, es el origen de muchas enfermedades, actualmente desconocidas, que ahora se podrán estudiar. Estos posibles genes abren vías también para entender algunas otras enfermedades genéticas, la diversidad humana o la evolución de la especie. Aprender que un gen puede estar una vez en una persona y 24 veces en otra.

Los telómeros han sido otros de los beneficiados al descifrar totalmente su estructura genética y seguro que ello ayudará a comprender el envejecimiento o el cáncer entre otros aspectos.

El éxito de este estudio hay que buscarlo en las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que lo han hecho posible. La plataforma Oxford Nanopore permite leer la secuencia de millones de letras y corregir millones de errores. El otro secuenciador, PacBio logra lecturas de alta definición, de hasta 20 000 bases. Entre ambas han podido ir cerrando todos los huecos que había. Pero quizá lo más interesante sea el modelo o molde que se ha secuenciado. Una línea celular llamada T2T-CHM13, procedente de una mola hidatiforme, es decir, un tumor embrionario que ha expulsado el ADN materno y ha duplicado el ADN paterno. Tiene 46 cromosomas, incluyendo los dos sexuales XX, y esto ha simplificado mucho la secuenciación de las zonas repetidas. Tiene sus inconvenientes, y es que no es representativa de la variabilidad humana, y que se queda sin secuenciar el cromosoma Y, pero ambos problemas se están solventando. El primero con la secuenciación de 3000 genomas procedentes de todas partes del mundo, el proyecto Pangenoma (4) para estudiar la diversidad humana, y el segundo secuenciando un cromosoma Y con la tecnología incorporada y que se añadirá posteriormente a los datos de la línea T2T-CHM13.

El éxito de este estudio hay que buscarlo en las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que lo han hecho posible



¿Cómo es nuestro genoma?

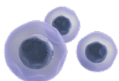
El 98 % del genoma está formado en su mayoría por ADN repetitivo, y solo el 2 % es ADN codificante, que a su vez representa el 1 % de la longitud del genoma. Algunos de estos ADN repetitivos son reguladores de otros genes, otros son pseudogenes, o reliquias genómicas sin funcionamiento, y la mitad de todo ello es ADN repetido con secuencias casi idénticas. ¿Su papel? Durante años se ha considerado carente de función, pero cada vez más se identifican nuevas funciones. No obstante, en medicina forense es ya de gran utilidad porque las secuencias repetidas son de número y extensión variable entre humanos y ello permite diferenciarlos en base a esa huella. En diagnóstico genético porque hay genes responsables de enfermedades que contienen secuencias repetidas que son "patológicas" cuando pasan de un determinado nivel de repeticiones. Los transposones son secuencias repetidas que saltan de un sitio a otro en el ADN y pueden llegar a regular genes (hay algunos primates que han perdido la cola por la represión del gen "cola" por un trasposón). Y, como no, en la evolución de la especie y en la diversidad misma, pasará un tiempo antes de saber la verdadera implicación, pero no hay duda de que estamos en un momento clave de la historia.

1-International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35057062>

2. Venter C. *Science* 291, 1304-1351, 2002

3. Nurk S. *The complete sequence of Human Genome.Science* 376, 44-53.2022

4. Miga K. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 22, 81-102, 2021



Desafíos de la medicina de precisión en España: El programa IMPaCT



Ángel Carracedo

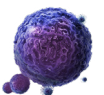
Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela. Director de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS)

La medicina personalizada o de precisión trata de estratificar la enfermedad en grupos en los que los medicamentos tengan más eficacia, así como buscar biomarcadores de respuesta a tratamientos.

El uso de biomarcadores en medicina personalizada tiene tres fases bien diferenciadas: descubrimiento, validación regulatoria y traslación. La mayoría de los biomarcadores que poseemos en la actualidad provienen de la genómica, aunque cada vez hay más marcadores en otras ómicas u otras áreas, cuya integración de la mano de la bioinformática y biología de sistemas es esencial.

A nivel germinal, los avances en el descubrimiento de biomarcadores genómicos para la estratificación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se han producido gracias a la secuenciación de una nueva generación, especialmente para aquellas enfermedades mendelianas, o con una heredabilidad muy elevada, las cuales comienzan a tener cada vez más tratamientos específicos de la mano de la terapia génica y celular, por el hecho de que varias grandes farmacéuticas han apostado definitivamente por el sector.

Las expectativas del IRDiRC son que, en el año 2027, habrá tratamiento para unas mil enfermedades raras, que pasarán a representar una parte muy relevante del gasto sanitario, lo que abre el otro debate de la medicina personalizada, que es su sostenibilidad para los sistemas públicos de salud. Otro objetivo es que, en esa fecha, el 90 % de las enfermedades raras sean diagnosticadas en un año a partir de los síntomas, lo que implica que, para conseguirlo en nuestro país, habrá que hacer cambios importantes en el modelo actual, como la implantación de la especialidad de genética clínica y una adecuada inversión.



En la enfermedad común, los grandes avances fueron producidos por los estudios masivos de asociación de genomas completos (GWAS) y la organización de grandes consorcios nacionales e internacionales. Estos estudios masivos están permitiendo también la determinación del riesgo poligénico que, unido a información clínica y epidemiológica, permite una predicción cada vez más precisa del riesgo de enfermedad, que puede ser empleada con fines preventivos.

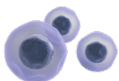
En cáncer, la secuenciación de nueva generación y los consorcios internacionales que permitieron conocer el espectro de la mutación somática, junto con los avances en inmunología, han sido claves para el avance imparable de las terapias dirigidas, clave del aumento de supervivencia que hace que este sea, sin duda, el campo donde más avances se han realizado en medicina personalizada en los últimos años.

La farmacogenética, con el uso de biomarcadores de respuesta a fármacos, es una realidad creciente y no solo en oncología, y, así, casi la mitad de los fármacos poseen indicaciones farmacogenéticas en fichas técnicas obligatorias o accesorias.

Como base estructural de la próxima Estrategia Nacional de Medicina de Precisión, el ISCIII lanzó el programa IMPaCT con tres subprogramas. Uno de cohortes, que prevé una cohorte nacional de 200 000 personas con información clínica y genómica, coordinada por Marina Pollán, directora de Centro Nacional de Epidemiología; un programa de datos, coordinado por Alfonso Valencia, director del departamento de Ciencias de la Vida en el Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona, y otro de medicina genómica, que coordino yo mismo, en el que se establecen cinco centros de secuenciación de altas capacidades en España. A estos centros se les exige una capacidad de secuenciación equivalente a una NovaSeq, de robótica (con capacidad de procesar al menos 30 000 muestras/año), de almacenamiento de información en local de 4PB, LIMS y un sistema de calidad. Estos centros coordinados por el CNAG y con funcionamiento ya en Santiago (Fundación de Medicina Xenómica) y Pamplona, y otros dos previstos en Madrid y Andalucía, trabajan como una unidad integrada.

La idea de IMPaCT-GENÓMICA es generar datos genómicos a través de la ayuda en el diagnóstico de problemas de salud en los que haya que realizar un esfuerzo más allá del diagnóstico habitual y con criterios de equidad para todo el país.

2027, el objetivo es que, en esa fecha, el 90 % de las enfermedades raras sean diagnosticadas en un año a partir de los síntomas



La parte ética y legal ha sido minuciosamente desarrollada y, aparte del consentimiento para el diagnóstico clínico, es obligatoria para la participación la firma de otro consentimiento de uso compartido de datos y firmas de DTA/MTA con los centros participantes.

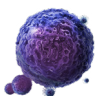
En el programa de IMPaCT-GENÓMICA se establecen paquetes de trabajo con tres casos de uso.

El primero para enfermedades raras no diagnósticas, de resultado negativo tras exoma, y en las que se realizará secuenciación de genoma completo y en su caso transcriptoma o técnicas adicionales. Se ha establecido una red clínica en todo el país para la captación y priorización de casos con coordinadores en todas las CCAA, grupos de expertos, compilación de recursos de ensayos funcionales y diversos grupos de trabajo (para modelos de informes, etc.).

El segundo es en cáncer. Por una parte, cáncer hereditario no diagnosticado, con criterios y grupos de trabajo similares al anterior y el estudio de casos de cáncer primario de origen desconocido, con la idea no solo de contribuir a la identificación de mutaciones somáticas accionables, sino de progresar en la estandarización del análisis de mutación somática, comenzando desde la extracción, hasta el análisis y priorización de variantes.

El tercer caso de uso es la farmacogenética y genómica poblacional. Aquí se pretende la elaboración de guías clínicas, programas de Proficiency Testing y ejemplos de uso, así como algún proyecto piloto como, por ejemplo, el estudio de determinantes genéticos en reacciones adversas graves a fármacos y vacunas. En el apartado de genómica poblacional se está iniciando un proyecto piloto de estima de riesgo poligénico (PRS) en cáncer de mama, con el fin de progresar en estándares para PRS y valorar su introducción en la práctica clínica.

IMPaCT está estrechamente ligado a la iniciativa europea en la que participa España de 1+Million Genomes, es una de las acciones internacionales más importantes en medicina personalizada y sobre esta infraestructura se está aplicando la estrategia española de medicina personalizada, parte esencial del PERTE de Salud de Vanguardia.



COVID-19: persiste la pandemia



César Nombela

Catedrático de Microbiología.
Patrono de la Fundación QUAES

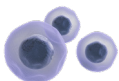
La rápida evolución de una pandemia como la COVID-19, declarada como tal en marzo de 2020, se presta a un seguimiento en tiempo real. El recuento de casos y su gravedad, la mortalidad causada, la aparición de variantes del coronavirus SARS-CoV-2 y sus consecuencias, amén de los procesos de vacunación en todo el mundo, se registran regularmente en múltiples bases de datos fiables. Sin embargo, ello no significa que se pueda precisar con

exactitud cuál será la evolución de la pandemia en los próximos tiempos; ni si llegará a convertirse en una endemia más, con el virus afectando de manera similar a como hacen los coronavirus endémicos (OC43, HKU1, 229E y NL63) con los que convivimos desde hace tiempo y que normalmente causan leves afecciones respiratorias estacionales.

Durante casi dos años en este foro, en su etapa Retos COVID-19, hemos abordado con detalle todos los aspectos de la pandemia. En la etapa actual, Retos en Biomedicina, ofrecemos una actualización de la situación de pandemia, que sigue de plena actualidad.

Persistencia de la pandemia COVID-19

La pandemia persiste en el mundo, aunque con desigual distribución. La última gran onda epidémica global tuvo lugar a primeros de 2022, con la variante ómicron dominando la escena. Desde entonces, ha sido la capacidad de ómicron de evolucionar, dando lugar a nuevas subvariantes, la que ha alimentado la fuente de nuevos contagios. De hecho, también a nivel global, vivimos hoy un nuevo repunte que en España ya cabe calificarla como la séptima onda epidémica, aunque mucho menos relevante que a principios de año. En los últimos días la incidencia acumulada (IA) a 14 días en España ha alcanzado los 1052 casos por 100 000 habitantes, con alguna comunidad autónoma superando los 2000. Un crecimiento que se considera desbocado y que debe ser controlado, aunque haya que volver a precauciones ya olvidadas.



La incesante capacidad evolutiva de ómicron ha conducido a la aparición de varios sublinajes; los dos últimos, BA.4 y BA.5, con mayor capacidad de contagio, así como capaces de superar más fácilmente las defensas inmunitarias, tanto las generadas por vacunación como por infección padecida o por ambas. Estas variantes parecen menos virulentas, lo que se considera lógicamente positivo. Sin embargo, el incremento de contagios que provocan supone necesariamente más casos de COVID-19 persistente (ver más adelante) y, además, no cabe excluir el que se originen otros sublinajes del virus que pudieran ser más virulentos.

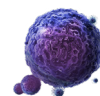
La base de datos GISAID, que incorpora la secuencia completa de virus SARS-CoV-2 secuenciados en todo el mundo desde el inicio de la pandemia, alberga ya información de más de 11 700 000 secuencias del coronavirus. Nada menos. Son secuencias determinadas en todo el mundo. La pregunta es si de su análisis cabe extraer conclusiones acerca de la aparición de variantes (secuencialmente, alfa, beta, gamma, delta y ómicron), que nos aporten información sobre la futura evolución del virus, así como la forma de coartar el surgimiento de virus más peligrosos. Tales conclusiones no son posibles en estos momentos. Pero sí que cabe proponer algunas pautas de cómo ha sucedido todo.

Las variantes surgen por mutaciones genéticas (también recombinación) que originan nuevas estirpes que puedan ser seleccionadas por su mayor capacidad de contagiar o de superar las defensas inmunitarias. Los cambios mutacionales en los aminoácidos de las posiciones 452 y 486 (L452R y F486V) se consideran especialmente relevantes para estos dos sublinajes BA.4 y BA.5. El virus SARS-CoV-2 no es de los que más mutan, debido a que tiene un sistema de corrección de errores, funcional en la replicación de su ARN; el cálculo es que el virus de la COVID-19 acumula dos mutaciones por mes, la mayor parte irrelevantes para su biología y patogenicidad. No obstante, las mutaciones que afectan a regiones esenciales del gen de proteína S, fundamentalmente el extremo amino-terminal y a la región de fijación al receptor ACE2 de las células del hospedador, son puntos calientes en los que la aparición de cambios genéticos tiene consecuencias importantes, muchas veces para configurar una nueva variante de las que causan preocupación.

Infección crónica de larga duración, oportunidades para la selección de variantes

Los casos de COVID-19 de larga duración son frecuentes, aunque no resultan fáciles de definir. Se han descrito al menos 200 síntomas como propios de la larga duración del síndrome. Incluso la duración es variable, meses o años, además de que a veces la afectación crónica reaparece después de remitir. Tampoco hay consenso en relación con la frecuencia de esta forma del síndrome de larga duración, para algunos

**Durante casi dos años en este foro,
en su etapa “Retos COVID-19”,
hemos abordado con detalle todos
los aspectos de la pandemia**



no es mayor del 15 % de los afectados, mientras que otros elevan notablemente esta cifra. La OMS no ha logrado formular una definición de consenso de COVID-19 de larga duración.

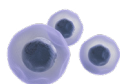
En cualquier caso, el análisis de lo que representa la infección crónica aporta más información acerca de la generación de variantes. La aparición de mutaciones que supongan beneficio para el virus, en su capacidad de contagio o de superación de las defensas inmunitarias, será tanto más probable cuanto más larga sea la infección crónica. Se genera así una mayor diversidad viral que posibilita una evolución en múltiples direcciones. A veces una mutación, como la que afecta a la posición E484 (ácido glutámico) de la proteína S —presente en ómicron— previene el bloqueo de los anticuerpos. Otro ejemplo es el de la mutación D796H (de ácido aspártico a histidina), que comprometería la viabilidad del virus mutante, resulta compensada por la delección del 69-70, que significa la pérdida de dos tripletes.

En este ambiente mutacional, con muchas oportunidades de cambio genético en el virus causante de una infección muy prolongada que se mantiene en diversos órganos y localizaciones del organismo, es precisamente en el que se puede generar una enorme variedad de virus mutantes. Se estima que sólo una mutación de cada millón de las que se producen genera una variante de preocupación. De ahí que importe considerar qué factores son los que determinan esas infecciones crónicas de larga duración. Entre ellos estarían, sobre todo, la debilidad del sistema inmunitario por la causa que sea; en el mundo existen unos 40 millones de afectados por VIH crónico, muchos de los cuales se habrán infectado con SARS-CoV-2. Ello, no obstante, también personas inmunitariamente sanas pueden padecer COVID-19 más prolongado de lo normal, con una duración de al menos tres semanas, aportando igualmente oportunidades de selección de variantes. Tampoco hay que olvidar que la emergencia de mutantes resistentes a fármacos anti-Covid (Remdesivir, Molnupiravir, Paxlovir) puede suponer una prolongación de la infección.

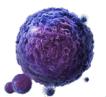
Perspectivas

Mientras se mantiene la pandemia, con sucesivas ondas epidémicas, sigue siendo importante considerar las herramientas para combatirla y avanzar en su desarrollo. Aparte de la prevención, deberemos seguir prestando atención a las terapias disponibles y a las vacunas. A pesar de los enormes esfuerzos en ensayos clínicos, las terapias aprobadas para diversas indicaciones de COVID-19 no pasan de ocho: dexametasona, bloqueantes del receptor de la interleucina IL-6, anticuerpos monoclonales como casirivimab-imdevimab o sotrovimab, baricitinib y los fármacos anti-SARS-CoV-2, los ya referidos Remdesivir, Molnupiravir, Paxlovir. Sucede, además, que la posibilidad de seguir realizando ensayos clínicos para descubrir nuevos tratamientos se ve notablemente coartada en la actualidad, por la mayor escasez de enfermos que quie-ran y puedan participar.

En cuanto a las vacunas, tras el éxito que supuso disponer de ellas antes de cumplirse el año del descubrimiento del agente etiológico, el momento actual se define por la necesidad de actualizarlas para proteger frente a las variantes. De hecho, existen datos de diversas limitaciones, como la baja eficacia de la vacu-



nación de niños de 5 a 11 años en los lugares en que se ha llevado a cabo. La tecnología lo hace posible, se puede, por ejemplo, incorporar las secuencias de diversas variantes de SARS-CoV-2 en vacunas de ARNm, lo que supone una gran innovación. Las empresas disponen de esa posibilidad, así como existen vacunas diferentes de carácter antigénico u otras. Las nuevas vacunas pueden resolver mejor el combate contra ómicron y sus sublinajes, incluso prevenir mejor la emergencia de nuevas variantes. El retraso en su introducción resulta difícil de entender.



¿Serán los cerdos las futuras fábricas de órganos para trasplante?



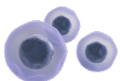
Rafael Matesanz

Nefrólogo, creador, fundador y anterior director de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

Los trasplantes de órganos son un conjunto de terapéuticas ya perfectamente consolidadas, capaces de salvar muchos miles de vidas y proporcionar supervivencias muy prolongadas en enfermedades de otra forma intratables. El principal obstáculo para su pleno desarrollo es la gran desproporción oferta-demanda de órganos disponibles. Según los últimos datos publicados por el

Observatorio Global de Donación y Trasplante elaborado por la Organización Nacional de Trasplantes española en nombre de la OMS (<http://www.transplant-observatory.org/>), la actividad mundial de trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino alcanzó un total de 129 681 en 2020. Se calcula que no menos de dos millones de personas podrían beneficiarse anualmente de un trasplante en el mundo si se dispusiera de recursos y órganos suficientes, algo que estamos muy lejos de alcanzar en el plano internacional ya que, según estas cifras, solo un 6,5 % de estos enfermos llega a ser trasplantado (en España, gracias a nuestro sistema, se trasplantan anualmente entre el 90 % y el 95 % de los enfermos en lista de espera).

De ahí que se busquen continuamente alternativas a esta situación de escasez. La más obvia desde hace muchos años fue la utilización de órganos de animales. Por su semejanza a la especie humana, los monos fueron los que primero se utilizaron, pero pronto quedó claro que no eran la solución. Aparte de los pobres resultados conseguidos, estos animales son muy escasos, de un ciclo vital largo, difíciles de criar y, por si fuera poco, precisamente por su similitud genética con el hombre, su uso como fuente de órganos sería hoy éticamente inaceptable. Por no hablar de la existencia de virus como el virus del VIH, o el ébola que todo parece indicar han mutado en grandes simios antes de pasar al hombre, lo que plantearía unos riesgos de salud pública inasumibles.



En cambio, ya desde los noventa el cerdo se convirtió en la mejor opción como fuente de órganos: se reproducen con facilidad en granjas, crecen rápidamente hasta adaptarse al tamaño deseado de los órganos que además son similares a los humanos incluso desde el punto de vista funcional (el riñón del cerdo es el más parecido al del hombre). Al principio la estrategia se centró en modificar genéticamente al animal de manera que indujera menos rechazo al trasplantar sus riñones a monos, porque nunca se llegó a la fase clínica y, en este caso, los pobres simios tuvieron que hacer de receptores.

No funcionó. Los cerdos “humanizados”, en los que se invirtieron importantes recursos, no lo fueron tantos y generaron un rechazo incompatible con su uso en humanos. Por si ello fuera poco, el temor a que un tipo de virus propio de estos animales —los retrovirus endógenos porcinos (PERV, por sus siglas en inglés)— pudieran mutar y hacerse peligrosos para la especie humana detuvo definitivamente estas investigaciones.

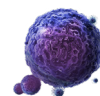
Y así quedó el tema hasta que, en los últimos años, la introducción de la tecnología CRISPR de edición genética ha permitido modificar de manera selectiva toda una serie de genes porcinos con el fin de “humanizar” sus órganos y hacerlos válidos para trasplante. Aunque son varios los laboratorios en el mundo que trabajan en esta vía, en países como EE. UU., Alemania y China, la delantera la han tomado una serie de grupos norteamericanos que, entre finales del pasado año y principios de éste, han llevado a cabo una serie de experiencias que han vuelto a poner el tema del xenotrasplante de rigurosa actualidad.

Los riñones trasplantados a dos personas en muerte cerebral en septiembre de 2023 y, sobre todo, el trasplante de un corazón de cerdo realizado el 7 de enero de 2023 en la Universidad de Maryland a David Bennett, un enfermo de 57 años aparentemente descartado para un trasplante estándar, han avivado el sueño de poder disponer de una futura fábrica ilimitada de todo tipo de órganos.

La lógica euforia transmitida por el paciente, sus familiares y el equipo médico ante la buena evolución de los primeros días, se vio truncada cuarenta días después de la intervención cuando su estado clínico comenzó a deteriorarse hasta que finalmente murió tras dos meses de haber vivido con un corazón de un animal, algo, por otra parte, inédito en la historia de la medicina.

El fallecimiento a corto o medio plazo del paciente era siempre una posibilidad bastante previsible en un procedimiento a vida o muerte nunca realizado hasta ahora, como de hecho ocurrió en los inicios de todos

**Los trasplantes de
órganos son un conjunto
de terapéuticas, ya
perfectamente consolidadas,
capaces de salvar muchos
miles de vidas**

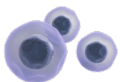


los trasplantes. Lo que ya no era tan previsible fue la causa de este fallecimiento, o al menos su probable mecanismo desencadenante: una infección por un virus presente en el corazón porcino trasplantado y, que según opinan los expertos, podría haberse prevenido. El citomegalovirus porcino (CMV) pudo haber sido la causa de esta experiencia fallida y, de paso, puede condicionar un retraso muy considerable en el proyecto de poder disponer de órganos de animales para trasplante. De hecho, tras este trasplante cardiaco se han realizado otros dos más, pero en pacientes en muerte cerebral, como en el caso de los riñones.

Lo ocurrido es sorprendente porque unos animales diseñados en unas condiciones muy estrictas en las granjas de la empresa Revivacor, encargada de su producción (y que, por cierto, cotiza en bolsa), y aprobados para su uso en humanos por la FDA norteamericana, como cualquier otro dispositivo médico, tienen que cumplir las máximas condiciones de seguridad y quizás lo más importante es la ausencia de virus que puedan transmitirse al receptor como sucedió en este caso. Expertos en virología han recalcado que la detección de estos virus porcinos —no ya en la sangre, sino también en los órganos del animal— es compleja, pero posible con la tecnología actual y que, por tanto, su eliminación en la camada de cerdos “donantes de órganos” debería haberse llevado a cabo. Además, algo parecido a lo ocurrido en este enfermo, había sido ya observado en Alemania en corazones de cerdo infectados con CMV y trasplantados a babuinos, lo que conllevaba la muerte precoz del animal con un cuadro clínico similar al del caso que nos ocupa.

La historia se repite. Como decíamos antes, en los años noventa se frenó la investigación sobre el trasplante de órganos de animales, aparte de por los malos resultados, por el temor a los PERV. Hasta donde se sabe, estos virus no generan enfermedades en el hombre, pero el temor a que pudieran mutar, transmitirse al receptor y de ahí saltar a otros humanos con consecuencias imprevisibles provocó una especie de moratoria universal que mantuvo estas investigaciones al ralentí durante bastantes años. La tecnología CRISPR de edición genética permite hoy día eliminarlos de los animales, además de introducirles las modificaciones que hacen sus órganos más “humanos” y susceptibles de ser trasplantados.

Sin embargo, la historia del CMV, que alerta además sobre otros virus que pudiéramos no estar detectando, podría representar un nuevo e importante traspiés en esta vieja historia de los trasplantes de cerdo en la que ya se están alzando voces críticas, tanto desde el punto de vista médico como del de la bioética. Está claro que serán necesarias muchas más precauciones antes de autorizar otros experimentos como éste. Esperemos que las buenas dosis de imprevisión que han rodeado a este caso no hayan terminado por provocar un daño irreparable a una línea de investigación que, sin duda, es absolutamente necesaria.



Desarrollan una nueva herramienta CRISPR con la que poder estudiar la función de todos los genes humanos



Sandra Rodríguez-Perales y Raúl Torres-Ruiz

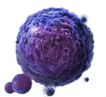
Unidad de Citogenética Molecular
Centro Nacional Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

Uno de los principales objetivos de la genética es el estudio de las relaciones entre genotipo y fenotipo. Para ello, los estudios de genética inversa tratan de inferir la función de un determinado gen a través de la observación de los cambios fenotípicos inducidos en la célula tras la eliminación del propio gen o de su expresión.

En este sentido, el campo de la genética inversa ha vivido una

enorme revolución durante la última década, principalmente debido a dos motivos: i) el desarrollo de las nucleasas programables (enzimas entre las que se encuentran ZFN, TALEN y el sistema CRISPR) que permiten generar mutaciones de pérdida de función o reprimir la expresión de promotores en loci genómicos específicos, y ii) el desarrollo de tecnologías capaces de analizar la expresión génica de una sola célula.

1) El desarrollo de nucleasas programables derivadas del mecanismo de defensa inmunitario adaptativo procarionta CRISPR (del inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) ha revolucionado este y otros campos de la investigación en biomedicina. La endonucleasa Cas9 dirigida por un ARN guía (ARNg) de 20 nucleótidos, representa hasta la fecha el sistema más eficiente y ampliamente aplicado para la mutación dirigida de genes. La proteína Cas9 guiada por el ARNg puede incorporarse a prácticamente cualquier secuencia del genoma mediante el emparejamiento de bases ADN-ARN e inducir una rotura de doble cadena (DSB, del inglés *Double Strand Break*) en el ADN. El único requisito es la presencia de una secuencia de 3 pares de bases, llamada PAM (del inglés *Protospacer adjacent motif*) en el extremo 3' de la secuencia diana (por ejemplo, NGG para el caso de la Cas9 derivada de *Streptococcus pyogenes*). Posteriormente, el DSB se repara principalmente por un mecanismo celular propenso a generar errores pudiendo inducir deleciones y/o inserciones de bases (indels). Este sistema se ha modificado para poder



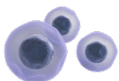
ser utilizado en distintas aplicaciones, una de las cuales es conocida como CRISPR de interferencia (CRISPRi). En CRISPRi, se utiliza una proteína Cas9 catalíticamente inactiva denominada dCas9 (del inglés *dead Cas9*) que carece de actividad endonucleasa para regular la expresión de genes de una manera guiada por ARN. CRISPRi puede reprimir la transcripción al bloquear el inicio o la elongación de la transcripción, desde las regiones promotoras. Esto se logra diseñando uno o varios RNAs complementario/s al promotor o a las secuencias exónicas iniciales del gen a inhibir.

2- La variación y heterogeneidad de célula a célula son características fundamentales e intrínsecas de las células implicadas en muchos fenómenos biológicos, incluido el desarrollo de órganos y la carcinogénesis. Esta heterogeneidad ha sido a menudo ignorada en los estudios ómicos (estudios de un gran número de moléculas implicadas en el funcionamiento de un organismo). La secuenciación de ARN de una sola célula (*scRNA-seq*, del inglés *single-cell RNA sequencing*) se ha desarrollado enormemente debido a la mejora de tecnologías que permiten el aislamiento de cantidades masivas de células individuales. Previamente, la heterogeneidad celular y las bajas cantidades de material biológico disponible plantearon dificultades significativas para su implementación.

Hasta hace poco, la unión de estas tecnologías permitía obtener información relevante en células individuales de un máximo de unos pocos cientos de genes o fenotipos de interés preseleccionados. Sin embargo, la revista *Cell* ha publicado en su número de julio un interesante trabajo sobre la optimización de una de estas aproximaciones, el Perturb-seq, permitiendo su aplicación para realizar cribados de todo el genoma (cribado basado en CRISPR con lecturas de secuenciado de ARN de célula única; doi:10.1016/j.cell.2022.05.013). El Perturb-seq, también conocido como CRISPR-seq o CROP-seq, combina la inactivación de genes individuales mediada por CRISPRi, con la secuenciación de ARN de células individuales con el objetivo de evaluar los fenotipos asociados a cada perturbación genética. El protocolo de Perturb-seq utiliza la tecnología CRISPRi para reprimir la expresión de genes específicos y usa unos marcadores o códigos de barras para la identificación y agrupación de las células según la perturbación que portan.

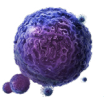
El método Perturb-seq original introducía el código identificador en una unidad transcripcional distinta al ARN_g, complicando el análisis y limitando su escalado a nivel de cribado genómico. Con el nuevo protocolo publicado en *Cell*, se ha conseguido superar esta limitación utilizando secuencias códigos de barras embebidos en la propia secuencia del ARN_g, permitiendo su captura directa. Esta modificación, realizada en colaboración con científicos de 10x Genomics, simplifica y agiliza el cribado de células individuales.

**Uno de los principales
objetivos de la Genética es el
estudio de las relaciones entre
genotipo y fenotipo**



Los autores han validado el funcionamiento del nuevo protocolo Perturb-seq, estudiando perturbaciones de todos los genes expresados en dos líneas celulares (K562 y RPE1) y analizando más de 2,5 millones de células (una media de más de 100 células por perturbación genética). En lugar de hacer una preselección de conjuntos de genes o fenotipos, en el trabajo se han analizado los resultados de “todos los genes expresados” eliminando así un posible sesgo asociado a la preselección y probando la alta precisión con que pueden hacer coincidir los fenotipos con las funciones de los genes. Estos análisis han permitido asignar con alta precisión una función a genes que previamente estaban mal o parcialmente caracterizados.

Por ejemplo, se ha podido identificar que *CCDC86*, *ZFN236*, y *SPATA5L1* son reguladores de la biogénesis del ribosoma, función no descrita previamente. Por otro lado, el análisis de los datos obtenidos ha facilitado la creación de un mapa de programas de expresión génica que permite vincular las perturbaciones genéticas con distintas funciones celulares, como la diferenciación celular o el crecimiento del linaje celular. El estudio publicado en *Cell* también ha permitido identificar genes implicados en la segregación cromosómica como los principales impulsores de la heterogeneidad intercelular. También han analizado cómo evoluciona el ciclo celular de células con un cariotipo anómalo y han identificado los genes implicados en la inestabilidad cromosómica mediante una clasificación de las perturbaciones genéticas en función de la gravedad de las anomalías asociadas al cariotipo. Por último, han podido confirmar que la respuesta de genes mitocondriales al estrés es dependiente de alteraciones específicas de genes mitocondriales del genoma nuclear.



Teragnosis: un nuevo hito en la terapia individualizada



Mar Soria Merino

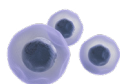
Farmacéutica especialista en radiofarmacia de Cetir Ascires

La literatura científica describió por primera vez la teragnosis a principios de los años 2000, pero fue tiempo atrás cuando se observó el primer ejemplo. En 1941, el Dr. Saul Hertz trató mediante yodo radiactivo a uno de sus pacientes con hipertiroidismo.

Este término procede de la combinación de las palabras “terapia” y “diagnóstico”. Consiste en el empleo de pares de radiofármacos que, siendo química y estructuralmente idénticos (o prácticamente idénticos), en primer lugar, son capaces de detectar diferentes patologías, mediante su afinidad por estructuras de interés y la inclusión en su interior de núcleos inestables con los que poder rastrear y obtener imágenes diagnósticas, y posteriormente de combatirlas, sustituyendo este núcleo por otro con acción terapéutica.

En el primer caso, nos referimos a radiofármacos que incluyen principalmente isótopos emisores gamma, como tecnecio-99m (^{99m}Tc), el yodo-123 (^{123}I) y el indio-111 (^{111}In), o emisores de positrones, como el Flúor-18 (^{18}F) o el Galio-68 (^{68}Ga). Gracias a esta radiación penetrante y poco ionizante, podemos conseguir imágenes moleculares del organismo mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), respectivamente. En el segundo caso, nos referimos principalmente a isótopos emisores beta, como el yodo-131 (^{131}I), el lutecio-177 (^{177}Lu) o el ytrio-90 (^{90}Y). A diferencia del caso anterior, este tipo de radiación es capaz de depositar grandes cantidades de energía ionizante a corto alcance, afectando a los núcleos celulares colindantes, produciendo la ruptura de las hebras de ADN y finalmente la muerte celular.

Uno de los primeros ejemplos de agente teragnóstico es el ^{131}I -yoduro sódico, empleado para el tratamiento de diferentes tipos de desórdenes tiroideos. Su homólogo ^{123}I -yoduro sódico, con menor capa-



cidad de ionización y mayor penetración de órganos, está indicado en la evaluación de la función o la morfología de la glándula tiroides mediante gammagrafía.

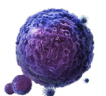
Del mismo modo, el anticuerpo monoclonal Ibritumomab, desarrollado para actuar contra los antígenos CD20 de los linfocitos B en linfomas no Hodgkin de bajo grado y refractarios, fue unido a ^{111}In para posibilitar su imagen diagnóstica. Este mismo anticuerpo unido a ^{90}Y (Zevalin) está indicado en el tratamiento de esta patología.

Asimismo, la teragnosis se emplea de forma satisfactoria en el tratamiento de tumores neuroendocrinos (TNE), donde los receptores de somatostatina se encuentran sobreexpresados. Los agentes teragnósticos son moléculas análogas a la somatostatina, como el ^{111}In -octreótico, el ^{68}Ga -DOTATOC o el ^{68}Ga -DOTATATE, para la detección precisa del TNE mediante imagen SPECT y PET, abriendo paso al tratamiento con sus homólogos ^{177}Lu -DOTATATE o ^{90}Y -DOTATATE. Estos últimos han consolidado el papel de la teragnosis en la medicina nuclear, ya que suponen una de las terapias de mayor éxito para el tratamiento de este tipo de tumores.

Por último, cabe destacar que el Dr. Michel Morris, del Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering, presentará en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2021 los resultados del ensayo VISION, centrado en la teragnosis sobre el cáncer de próstata avanzado. Este estudio internacional de fase III analizó la respuesta de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sometidos al tratamiento de referencia (SOC) frente a este mismo tratamiento de referencia asociado a ^{177}Lu -PSMA-617, un ligando del sobreexpresado antígeno prostático específico de membrana (PSMA). Se observó que aquellos pacientes explorados previamente mediante PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11 para la detección del antígeno, y posteriormente tratados con SOC y ^{177}Lu -PSMA-617, mostraron mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiológica, que aquellos que únicamente fueron tratados con SOC. Asimismo, se observó una buena tolerancia al tratamiento con ^{177}Lu -PSMA-617.

Este y otros avances clínicos son capaces de explicar por qué en 2018 el gigante farmacéutico suizo Novartis compró la empresa biofarmacéutica estadounidense Endocyte, responsable del desarrollo del ^{177}Lu -PSMA-617. El potencial de esta nueva estrategia terapéutica en la medicina nuclear es capaz de causar un hito en la terapia individualizada de numerosas patologías.

Teragnosis procede de la combinación de las palabras “terapia” y “diagnóstico”



Hongos comensales: cómo ayudar sin molestar



Jesús Pla

Catedrático de Microbiología del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Elvira Román

Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)

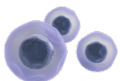
Rebeca Alonso-Monge

Departamento de Microbiología II de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Cuando en estadísticas oficiales se dan las cifras de muertes producidas por enfermedades infecciosas, inmediatamente las asociamos a bacterias o virus y nos olvidamos, casi siempre, de las causadas por hongos. Pero el hecho es que los hongos son responsables de más de dos millones de infecciones al año, y no solo en países en vías de desarrollo, sino también en otros con excelentes sistemas sanitarios públicos y privados. El tratamiento actual de estas infecciones se basa en un reducido número de antimicrobianos, los antifúngicos, que pertenecen a unas pocas familias químicas.

Uno de los hongos que se aísla con frecuencia en muestras clínicas es *Candida albicans*, un microbio que forma parte de la microbiota (microbiota fúngica) vaginal y gastrointestinal de personas sanas sin producir ningún tipo de enfermedad. Nuestro sistema inmune controla normalmente su proliferación y mantiene al hongo en estos nichos, impidiendo su acceso a otras regiones del cuerpo. Cuando este equilibrio defensivo se altera (p. ej.: problemas inmunitarios del individuo, uso de antibacterianos de amplio espectro), puede atravesar las mucosas y producir patologías muy diversas, algunas muy graves. *C. albicans* causa más de 400 000 infecciones anuales en el mundo y sus tasas de mortalidad pueden llegar a ser del 40 % - 60 %, lo que la convierte en problema sanitario muy importante.

A diferencia de lo que ocurre en otros microorganismos, este no presenta un único ni un reducido número de factores de virulencia. Por el contrario, su capacidad para producirnos daño reside en múltiples fac-

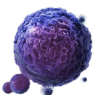


tores que implican a muchos genes y por mecanismos muy diversos. Por ejemplo, se ha identificado una toxina extracelular (candidalisina) (1) que se genera por procesamiento de una proteína de la superficie del hongo y que produce poros en nuestras células; esta proteína se encuentra en los extremos de las hijas que se forman en el curso de la infección. También se han identificado enzimas hidrolíticas, como lipasas o proteasas, que favorecen la penetración en tejidos tras la diseminación del organismo a través de la circulación. Otro aspecto fascinante es la capacidad de este hongo de ocultar al sistema inmune moléculas de la propia pared fúngica —como el glucano— que lo harían susceptible al ataque de células inmunitarias (2); este enmascaramiento consiste en crear una capa de proteínas glicosiladas que lo recubre y está regulado por cascadas de proteína-quinasas que responden a señales ambientales, haciendo que el hongo pueda adaptarse a las condiciones que encuentra en el curso de la infección. También se han descubierto proteínas de la superficie celular que se liberan al medio extracelular y fijan péptidos antimicrobianos, que son parte de nuestras defensas innatas, bloqueando así su actividad (3). Y, además, el hongo puede alternar su morfología entre una que es unicelular/oval y otra filamentosa/hifal, cada una de las cuales presenta diferentes propiedades. Todo un arsenal.

No es por ello sorprendente que *C. albicans* se asocie a patologías específicas del ser humano. Las candidiasis vaginales, ocasionales o recurrentes, son molestas y limitantes en muchos casos. Resulta especialmente interesante que este hongo está implicado en otras patologías muy complejas. Así, la respuesta a la microbiota intestinal es esencial en la etiología de enfermedades como la enfermedad de Crohn, un tipo de patología intestinal que cursa con aumento de colonización de *C. albicans* y una respuesta inmune alterada frente a la microbiota. Se ha identificado un polimorfismo en el receptor CX3CR1+, presente en ciertas poblaciones de células inmunitarias, en pacientes de Crohn, lo que confirma el papel de este receptor como un mediador de la respuesta intestinal a hongos (4). La colonización por *C. albicans* también puede agravar la respuesta inmune frente a antígenos de otras especies de hongos ambientales, como *Aspergillus*, agravando ciertas patologías pulmonares (5).

Estos datos sugieren, por tanto, que nos encontramos frente a un auténtico troyano, cuyo control (mantenimiento de los soldados en el interior del caballo) es esencial para que no se desencadene una enfermedad. Pero si ello es así ¿por qué *C. albicans* nos coloniza tan eficazmente y no se ha eliminado durante la evolución humana? Datos recientes indican que existen ventajas. Se ha visto que en modelos de animales la colonización gastrointestinal por *C. albicans* produce protección frente a sus infecciones sistémicas (6). Dicha colonización conlleva la producción de inmunoglobulinas de tipo G en sangre por mecanismos dependientes de la proteína CARD9 (7), protegiendo también frente a otras levaduras como *C. auris*,

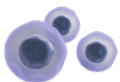
**Los hongos son responsables
de más de dos millones de
infecciones al año**



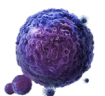
una causa de brotes nosocomiales y con frecuencia resistente a antifúngicos. La colonización intestinal de ratones de laboratorio estimula una respuesta inmunitaria de tipo TH17 que dificulta así la colonización de patógenos como *Clostridioides difficile* (8), responsable de episodios de colitis ulcerosa severa, y de especies de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (9). Así pues, y con la precaución de saber si estos resultados son extrapolables en seres humanos, estamos frente a un hongo que puede generar una amplia protección frente a infecciones bacterianas. Más recientemente, y también en ratones, se ha visto cómo la colonización intestinal con este hongo regula una microbiota saludable, que estimula el apetito en ratones no obesogénicos (10). Estamos, pues, ante un auténtico Dr. Jekyll y Mr. Hide, un potencial asesino que si es adecuadamente controlado por la policía (el sistema inmune) será un individuo extremadamente útil a la sociedad.

Pero... ¿qué mecanismos utiliza este hongo para colonizarnos? *A priori*, los mecanismos para dañar (producir enfermedad) serán diferentes de aquellos necesarios para establecerse (colonizar), aunque puedan ser comunes o solapantes en algunos estadios. Estos incluyen la capacidad de crecer en ambientes anaeróbicos, de adherirse a la mucosa, de resistir el arsenal antimicrobiano del hospedador, de competir con (pero también mantener) la microbiota endógena y modular (sin exacerbar ni reprimir completamente) la respuesta inmunitaria del hospedador. De nuevo, un sutil equilibrio. Resulta especialmente interesante que, en el intestino, las inmunoglobulinas de tipo A vayan dirigidas frente a antígenos que se encuentran preferentemente en la forma filamentosa (11, 12). La identificación de componentes del hongo que sean capaces de generar una respuesta inmunitaria beneficiosa (protectora) sin producir daños colaterales en el hospedador es un aspecto de enorme interés en el campo de la micología clínica.

No es descartable, por lo aquí expuesto, que a corto y medio plazo podamos desarrollar nuevos probióticos fúngicos que sepan desencadenar respuestas inmunes adecuadas y que, en combinación con otros bacterianos, tengan aplicabilidad en la salud humana. Los avances en la modificación genética de hongos (p. ej.: aquellos basadas en el sistema CRISPR) también permitirán usar esta levadura en la prevención de diferentes patologías humanas, no solo intestinales.



1. D. L. Moyes et al., *Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection*. *Nature* 532, 64-68 (2016).
2. M. Galan-Diez et al., *Candida albicans beta-glucan exposure is controlled by the fungal CEK1-mediated mitogen-activated protein kinase pathway that modulates immune responses triggered through dectin-1*. *Infect. Immun.* 78, 1426-1436 (2010).
3. E. Szafranski-Schneider et al., *Msb2 shedding protects Candida albicans against antimicrobial peptides*. *PLoS Pathog* 8, e1002501 (2012).
4. I. Leonardi et al., *CX3CR1(+) mononuclear phagocytes control immunity to intestinal fungi*. *Science* 359, 232-236 (2018).
5. P. Bacher et al., *Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against Candida albicans*. *Cell* 176, 1340-1355.e1315 (2019).
6. B. Huertas et al., *Serum Antibody Profile during Colonization of the Mouse Gut by Candida albicans: Relevance for Protection during Systemic Infection*. *J Proteome Res* 16, 335-345 (2017).
7. I. Doron et al., *Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies*. *Cell* 184, 1017-1031 e1014 (2021).
8. L. Markey et al., *Pre-colonization with the commensal fungus Candida albicans reduces murine susceptibility to Clostridium difficile infection*. *Gut microbes*, 1-13 (2018).
9. P. Uppuluri et al., *The Hyr1 protein from the fungus Candida albicans is a cross kingdom immunotherapeutic target for Acinetobacter bacterial infection*. *PLoS Pathog* 14, e1007056 (2018).
10. D. Peroumal, S. R. Sahu, P. Kumari, B. G. Utkalaja, N. Acharya, *Commensal Fungus Candida albicans Maintains a Long-Term Mutualistic Relationship with the Host To Modulate Gut Microbiota and Metabolism*. *Microbiol Spectr*, e0246222 (2022).
11. I. Doron et al., *Mycobiota-induced IgA antibodies regulate fungal commensalism in the gut and are dysregulated in Crohn's disease*. *Nat Microbiol* 6, 1493-1504 (2021).
12. K. S. Ost et al., *Adaptive immunity induces mutualism between commensal eukaryotes*. *Nature*, (2021).



Resultados médicos de la guerra nuclear



Justo García de Yébenes

Neurólogo

Premio Jaime I de Investigación Clínica

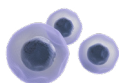
Desde hace más de medio siglo, diversos colectivos médicos han puesto de manifiesto los efectos y los peligros de las radiaciones nucleares, tanto en lo que se refiere a usos pacíficos como en el caso de una confrontación bélica con bombas nucleares. En 1982, con motivo de la entrada de España en la OTAN, un colectivo de médicos de distintas especialidades del Hospital Ramón y Cajal

publicó un artículo en *El País* en el que se resumían algunos de esos riesgos. Ahora, en los días en los que la guerra en Ucrania hace más verosímil el posible uso de bombas nucleares, parece oportuno revisar aquellas ideas.

Decíamos entonces que los médicos, con independencia de nuestras ideas políticas, tenemos la obligación moral de preocuparnos por la vida y la salud de nuestros conciudadanos; advertir de los riesgos de una guerra nuclear es una de esas obligaciones. Con ello, no hacemos sino cumplir estrictamente el Artículo 8 del Código Deontológico, para la profesión médica, que dice: «El médico debe ser consciente de sus deberes sociales y profesionales hacia la comunidad».

El pronunciamiento de los médicos se justifica por dos razones:

1. El riesgo de una guerra nuclear, la llamada última epidemia, ante cuya gravedad y resultados funestos para la humanidad entera no podemos callar quienes estamos dedicados al mantenimiento de la salud y el bienestar y a la preservación de la vida.
2. La evidencia de que la humanidad dedica cada vez más un porcentaje superior de sus recursos a los gastos militares, en detrimento de otros aspectos como la sanidad, la enseñanza, la cultura, la salubridad ambiental, la seguridad en viviendas y transportes y un largo etcétera. En el año 2021, por primera vez,



los gastos militares mundiales alcanzaron la cifra de 2,1 billones (millones de millones) de dólares. Comparativamente, la erradicación de la viruela del mundo costaría seis horas de carrera armamentista, y la del paludismo, que afecta a doscientos millones de personas, menos de un día.

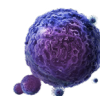
La humanidad sí tiene experiencia de los efectos de las armas nucleares; bien es cierto que armas en miniatura comparadas con las actuales. Han pasado 77 años desde que una bomba de trece kilotonnes (toneladas de TNT) produjo 75 000 muertos y 100 000 heridos de una población de 245 000 habitantes. De los 150 médicos y 1780 enfermeras que había en Hiroshima, sólo quedaron disponibles para atender a los heridos 30 y 126, respectivamente

Los efectos nocivos de las bombas nucleares pueden dividirse en cuatro tipos. El primero lo constituyen el calor (millones de grados de temperatura), la onda expansiva, las tormentas de fuego, la destrucción de edificios, etcétera. En este grupo habría que incluir los 75 000 muertos por la explosión de Hiroshima.

El segundo efecto se debe a los efectos agudos de la radiación que afecta, fundamentalmente, al cerebro, al aparato digestivo y a la sangre. La exposición cerebral súbita a varios miles de rads (dosis de radiación absorbida) provoca náuseas, vómitos, aturdimiento, temblores, convulsiones, pérdida de equilibrio y muerte en las primeras horas. El cuadro digestivo aparece con dosis de seiscientos a 2000 rads y se caracteriza por náuseas intratables, vómitos, diarrea, deshidratación y colapso vascular entre cinco y siete días tras la exposición. El cuadro hematológico aparece con dosis algo menores y se caracteriza por una insuficiencia medular: anemia, hemorragias, tendencia a las infecciones agudas. El carácter insidioso del cuadro y la posibilidad de afectar a poblaciones alejadas se comprobó cuando la nube radiactiva, procedente de una explosión de prueba en el atolón de Bikini en marzo de 1954, alcanzó a un grupo de pescadores japoneses a cien millas marinas del lugar de la explosión. Tras recuperarse de un cuadro agudo de dos semanas de duración, la mayoría padeció de una enfermedad caracterizada por hemorragias, anemia y falta de glóbulos blancos, de la que se recuperaron, en general, por la baja dosis de radiación.

El tercer grupo de problemas está constituido por los efectos tardíos de la radiación. Por ejemplo, tras la catástrofe de Chernobyl, 3940 de los 4000 fallecidos murieron por cáncer, muchos de ellos de tiroides, mama, pulmón y leucemias, con una frecuencia 5 veces mayor que la población mundial. En ocasiones, los

Desde hace más de medio siglo, diversos colectivos médicos han puesto de manifiesto los efectos y los peligros de las radiaciones nucleares



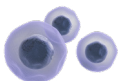
efectos a largo plazo son difíciles de valorar por falta de datos que, a veces, pueden ser substituidos por la experimentación animal. Dosis de doscientos rads sobre los ojos producen cataratas; de trescientos-cuatrocientos sobre las gónadas producen infertilidad persistente; de alrededor de 1500, lesiones de pulmón, hígado y riñones. y de alrededor de 6000, daños al cerebro, músculos y huesos. A medida que pasan los años, se ha podido comprobar que la irradiación tiene efectos perniciosos, no solo sobre el cáncer sino también sobre el sistema cardiovascular y sobre las enfermedades psiquiátricas.

Los efectos a largo plazo de las radiaciones han sido estudiados por médicos japoneses de las universidades de Hiroshima y Fukushima y por investigadores extranjeros y los resultados han sido publicados en prestigiosas revistas internacionales incluyendo *The Lancet*. El seguimiento de los supervivientes (hibakusha) empezó en 1950, 5 años después del bombardeo. En 2014, 79 años después de las explosiones, había 197 159 hibakusha vivos, entre los que se encontraban 5000 fetos, que nacieron después de las explosiones. Muchos de estos niños nacidos después de las explosiones presentaban un aumento del riesgo de tumores sólidos y de leucemias, así como trastornos genéticos en su genoma. El aumento en la proporción de leucemias y de tumores sólidos en la población irradiada se detectó entre los 3 y los 10 años tras el bombardeo y estuvo en relación con la distancia al epicentro donde las bombas y, por tanto, con la radiación recibida. El envejecimiento aumentó el riesgo de leucemias y de cáncer.

La irradiación suprime la inmunidad, lo que conlleva a un aumento de la sensibilidad del ser vivo irradiado a los agentes patógenos. Estos efectos son producidos por tres mecanismos, íntimamente interrelacionados: disminución de la síntesis de anticuerpos, destrucción del tejido linfóide y supresión de la actividad fagocítica. La inmunosupresión conduce a la activación de enfermedades latentes y aumenta la susceptibilidad a infecciones graves por hongos, bacterias y virus que, en situaciones de integridad inmunológica, son poco nocivas para el individuo. En segundo lugar, la irradiación favorece la aparición de determinadas enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, tiroiditis de Hashimoto y ciertas anemias hemolíticas) mediante la mutación de las células somáticas que, al no ser reconocidas por el sistema inmunocompetente, favorecen la aparición de clones agresivos contra los propios tejidos del individuo.

Hemos mencionado que las radiaciones producen cambios genéticos. La más preciada posesión del hombre es su dotación genética y cada generación debe guardarla debidamente para las poblaciones futuras. Las radiaciones ionizantes pueden producir mutaciones que pueden ser de dos tipos: 1. Mutaciones en las células somáticas que pueden conducir a la aparición del cáncer. 2. Mutaciones en las células germinales cuyos efectos aparecerán en la descendencia (abortos, malformaciones congénitas, aumento de la mortalidad infantil y aumento de enfermedades genéticas, muchas de ellas letales).

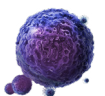
El cuarto grupo de efectos lo constituyen las previsible, y potencialmente, devastadoras consecuencias naturales de las explosiones nucleares: cambios climáticos a largo plazo (por la degradación de la capa



de ozono de la estratosfera), la contaminación radio-isotópica de los alimentos, la ruina de las cosechas, las alteraciones en la ecología de los insectos, la ruptura inducida por la explosión de los contenedores radiactivos, la liberación ambiental de plutonio —y otros compuestos radiactivos— y un largo etcétera. A veces, los resultados de este tipo de efectos son paradójicos. Por ejemplo, se afirma que, tras el terremoto de Japón que dio pie al desastre de Fukushima, la mayor parte de los fallecidos lo fueron por frío, puesto que el gobierno dio la orden de apagar el resto de las centrales nucleares y la población se quedó sin electricidad.

Cálculos realizados hace más de medio siglo estimaron que la explosión de sólo dos bombas en el área metropolitana de una gran ciudad como Boston, de tres millones de habitantes, mataría de forma inmediata a más de un millón y otro millón moriría de las heridas, sin contar los efectos a largo plazo ya descritos.

Durante muchos años se pretendió justificar la carrera nuclear como un equilibrio de terror que hiciera imposible la guerra. En el momento actual, los Gobiernos sacrifican programas de ayuda a las minorías, cierran hospitales, cancelan gastos educacionales y aumentan de modo que carece de precedentes sus gastos de defensa, mientras admiten públicamente la posibilidad de guerras nucleares. Los pueblos del mundo deben ser conscientes de la existencia de un ambiente belicista que podría llevar a la humanidad a un holocausto nuclear. Existen las condiciones objetivas necesarias y el control del aparato destructivo escapa a cualquiera. Por obra de un desequilibrado, por generalización de un conflicto local, o por un simple fallo de los sistemas de alarma, es posible iniciar la puesta en marcha de una catástrofe sin precedentes. Los médicos tenemos la obligación de exponer a la opinión pública las consecuencias de la guerra moderna para la humanidad.



Los organoides como nuevos modelos para la investigación biomédica



Beatriz Martínez Delgado

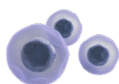
Investigadora Científica. Unidad de Genética Molecular.
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER).
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Durante los últimos diez años ha tenido lugar una explosión en el campo de la modelización de enfermedades *in vitro*, en particular con el desarrollo de los llamados organoides. Estos constituyen estructuras celulares tridimensionales (3D), derivados de células madre, que se autoorganizan y se desarrollan de acuerdo con pro-

gramas de desarrollo intrínsecos y en los que la morfología resultante recapitula la arquitectura del órgano con una gran fidelidad. Por ello, los organoides representan una herramienta única para investigar los mecanismos implicados en el desarrollo de órganos, en su mantenimiento fisiológico normal y en los procesos de enfermedad.

Los organoides pueden derivarse a partir de diferentes tipos de células madre pluripotentes, como son por ejemplo las células madre embrionarias (ESC), capaces de diferenciarse a células especializadas procedentes de cualquier capa embrionaria; pero también células madre residentes en tejidos adultos (AdSC), que pueden generar células maduras y funcionales del tejido en cuestión; o, por otro lado, también a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), células adultas diferenciadas que son reprogramadas genéticamente para pasar a un estado similar al de las células madre embrionarias. Los organoides derivados de todas estas células pluripotentes tienen la capacidad de expandirse a largo plazo en cultivo, manteniendo su estabilidad genética, asemejándose a su contraparte *in vivo* y recapitulando al menos algunas funciones del órgano.

Se han desarrollado organoides de prácticamente todos los tejidos derivados tanto del ectodermo, endodermo o mesodermo. De los de origen ectodérmico se han desarrollado organoides de retina, pituitaria, oído interno, así como organoides cerebrales; del endodermo, como los de intestino delgado, tiroides,



hígado, estómago, páncreas y pulmón; y del mesodermo como los de riñón, corazón, cartílago, hueso, órganos reproductivos y músculos.

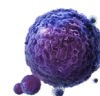
Uno de los objetivos principales de los organoides humanos es su uso como modelos de enfermedades humanas con el fin de investigar mecanismos moleculares que intervienen en su desarrollo, identificar nuevos fármacos eficaces, establecer relaciones genotipo-fenotipo e, incluso, establecer biobancos para facilitar el estudio enfermedades específicas.

Aunque el modelado de enfermedades no ha hecho más que empezar, ya ha habido varios ejemplos de uso de cultivos de organoides para estudiar enfermedades humanas congénitas o adquiridas. La primera condición humana que se modeló mediante organoides intestinales fue la fibrosis quística (FQ), causada por mutaciones en un canal de cloruro (CFTR). Organoides intestinales derivados de pacientes con FQ adquirirían características de la enfermedad y no eran capaces de importar líquido tras la activación de cAMP, recapitulando la enfermedad in vitro. Esto demostró que los organoides intestinales eran ideales para la identificación de los pacientes respondedores al tratamiento con moduladores de CFTR y se ha convertido en una prueba de tratamiento personalizado para pacientes con FQ.

Por otro lado, los organoides hepáticos derivados a partir de biopsias de pacientes con enfermedades genéticas, como la Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina (DAAT) causada por mutaciones en el gen SERPINA1, recapitulaban las características de la enfermedad. Estos organoides deficientes en AAT muestran polímeros aberrantes de la proteína AAT mutada que se acumulan en los hepatocitos y muestran un déficit de secreción de proteína al medio. Por otro lado, organoides hepáticos de pacientes con Síndrome de Alagille causado por mutaciones en el gen JAG1, muestran la falta de desarrollo de células biliares maduras observada en los pacientes. Los organoides hepáticos están siendo además muy útiles para testar nuevos tratamientos y en un futuro podrán servir de base para la medicina regenerativa.

Durante los últimos diez años ha tenido lugar una explosión en el campo de la modelización de enfermedades in vitro, en particular con el desarrollo de los llamados organoides

Los organoides han sido especialmente interesantes para el estudio de órganos particularmente inaccesibles, como el cerebro. A partir de ESCs o de iPSCs se han podido desarrollar diferentes tipos de organoides cerebrales, en estrategias no guiadas o guiadas hacia alguna parte concreta del cerebro. En particular, el trabajo pionero de Lancaster et al. (2013) utilizó una estrategia de diferenciación, mínimamente guiada,

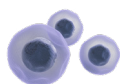


para generar cultivos de organoides cerebrales que recapitulaban muchas regiones cerebrales distintas, incluida la corteza cerebral dorsal, las eminencias ganglionares, el mesencéfalo y el cerebro posterior, dentro de un solo organoide. En estos organoides cerebrales aparecen diferentes tipos celulares, neuronas, astrocitos corticales, oligodendrocitos y microglia, que se organizan en patrones laminares que se asemejan a las capas corticales. Además, hay múltiples evidencias de que los organoides cerebrales contienen neuronas que desarrollan sinapsis funcionales que exhiben excitabilidad intrínseca y responden a los bloqueadores sinápticos. Por otro lado, se han desarrollado también organoides mediante diferenciaciones dirigidas a otras regiones cerebrales, como el estriado, el hipocampo, hipotálamo, glándula pituitaria, tálamo, mesencéfalo, o cerebelo.

En los últimos años ha sido posible desarrollar organoides de un número creciente de enfermedades neurológicas, ya que el desarrollo de iPSC de pacientes han permitido estudiar el efecto de mutaciones vinculadas a enfermedades neurológicas. Así, por ejemplo, los organoides ofrecen la posibilidad de comprender el efecto de mutaciones genéticas causantes de microcefalia primaria, caracterizada por un tamaño reducido del cerebro. Los organoides cerebrales desarrollados utilizando iPSCs derivadas de pacientes con microcefalia primaria con mutaciones en el gen *CDK5RAP2* eran significativamente más pequeños que los controles y tenían una alteración en las divisiones de los progenitores neurales, causante del fenotipo.

Los organoides de mesencéfalo, en concreto, son útiles para estudiar el impacto de los defectos genéticos en esta región específica del cerebro asociada a determinadas enfermedades. Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo. El cultivo de organoides de mesencéfalo genera neuronas dopaminérgicas implicadas en la enfermedad, y los organoides formados a partir de iPSC derivadas de pacientes con Parkinson muestran una reducción del número y complejidad de las neuronas dopaminérgicas.

Aunque los organoides han demostrado ser unos sistemas muy potentes para la investigación de enfermedades, tienen también limitaciones. Debido a su naturaleza 3D, el tamaño de todos los organoides está limitado por el suministro de nutrientes. Debido a que los organoides carecen de vasos sanguíneos, su desarrollo y crecimiento dependen del medio circundante. Por otro lado, en los organoides no se representan muchas interacciones que ocurren entre diferentes tipos de células, por ejemplo, con el sistema inmune. Por ello, ya se han iniciado, y se seguirán desarrollando más en el futuro, cocultivos de distintos organoides, formando los llamados ensamblados (organoides ensamblados), lo que permitirá el modelado funcional de procesos más complejos como las interacciones neuroinmunitarias, entre muchas otras.



Mejorar la calidad de vida: objetivo principal y primordial en el manejo de las disfunciones del suelo pélvico en la mujer



Sabina Salicrú

Ginecóloga | Hospital Universitari Vall d'Hebron
Profesora asociada | Universitat Autònoma de Barcelona

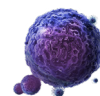
“Yo hace 4 años que empecé con las pérdidas... Bueno, en realidad más, desde mi último parto hace 15 años, pero la doctora me dijo de operarme y ahora estoy muy bien.

Ese no es mi problema, al contrario, me cuesta orinar y también me molesta mucho al andar y al sentarme el bulto que tengo ahí.

Pues mi marido y yo estamos igual, cada hora en el baño porque no nos aguantamos; si no es él, soy yo. Nos conocen en todos los bares del barrio y tenemos que bajar en cada parada de autobús a buscar un baño... La verdad es que vamos muertos de sueño porque nos levantamos de la cama varias veces a orinar. El otro día me caí y menos mal que no me rompí nada...”.

Esta es una de las conversaciones que podríamos oír en la sala de espera de la consulta de una Unidad de Suelo Pélvico. Pero, en realidad, raramente es así.

La patología del suelo pélvico ha sido silenciada durante muchos años, y aún sigue estándolo en algunos ámbitos. La vergüenza social, la idea generalizada de que es normal que una mujer tenga escapes de orina con la edad (véanse algunos anuncios publicitarios) y, especialmente, el desconocimiento casi absoluto unido al miedo al descubrimiento del propio cuerpo, permitieron que estas disfunciones se llegaran a convertir en algo molesto para todo el mundo, desde la propia mujer y su familia hasta los propios profesionales sanitarios.



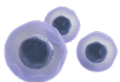
Pero hemos empezado a preguntar. Desde todos los frentes. Algunas mujeres hemos recibido información y formación y preguntamos si lo que nos pasa es realmente normal, porque nos impide, en algunos casos, hacer muchas cosas "normales". Algunos profesionales hemos recibido información y formación y nos hemos preocupado de "la otra salud", la que no trata de descartar un cáncer o tratar una enfermedad crónica o aguda que pueda poner en peligro la vida de los pacientes. Llevamos un tiempo preguntando a las protagonistas en qué medida se sienten afectadas por lo que les pasa, les interfiere y les impide seguir con su vida porque dejan de hacer ejercicio, de coger en brazos a los nietos de 4 años, de ir de viaje con los amigos o tienen problemas para realizar su trabajo. Otras veces altera su vida sexual y la percepción de la propia imagen. En definitiva, preguntamos sobre calidad de vida a todos los niveles.

Intentamos buscar en los orígenes para entender los porqués, pero no siempre lo conseguimos. El prolapso genital tiene un origen multifactorial, aunque el parto es uno de los factores más importantes y en este tema se está trabajando mucho en la prevención desde hace unos años. Existen también diversas líneas de investigación básica para determinar su etiopatogenia y que podrían resumirse en: 1) susceptibilidad genética; 2) denervación y disminución de neurotransmisores; 3) reducción de la matriz extracelular del tejido conectivo; 4) activación del estrés oxidativo, y 5) reducción de la impregnación estrogénica. Tanto para la incontinencia urinaria como para el prolapso, hay numerosos genes que son actualmente biomarcadores potenciales y que podrían llegar a ser dianas para el desarrollo de fármacos.

Y, ¿cómo mejoramos la calidad de vida? Debe ser un trabajo multidisciplinar, empezando en la Atención Primaria y terminando en las Unidades Funcionales del Suelo Pélvico. Debemos poder ofrecer el tratamiento más adecuado e individualizado y, sobre todo, consensuado con la mujer. A veces es suficiente con una educación sanitaria, unos cambios en los hábitos higiénicos y dietéticos o con reeducación vesical. En otras ocasiones, la utilización de pesarios, dispositivos especialmente diseñados para ocupar la vagina manteniendo la reducción del prolapso genital, puede llegar a evitar una intervención quirúrgica, aunque necesitemos, en algunas ocasiones, probar más de un tipo o medida de pesario.

La rehabilitación y fisioterapia del suelo pélvico son el tratamiento de primera línea en la incontinencia urinaria y, en la mayoría de las ocasiones, debe ser tutorizada por profesionales. Estos utilizan los equipos y dispositivos médicos necesarios para conseguir su objetivo, desde unas bolas chinas a neuroestimuladores, *biofeedback*, etc., según se requiera. Además, existen algunas aplicaciones para el móvil para

La patología del suelo pélvico ha sido silenciada durante muchos años



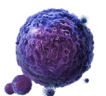
la realización de diarios miccionales, responder a cuestionarios o para ayudar a realizar los ejercicios de rehabilitación. También se investiga y van surgiendo evidencias sobre el tratamiento con radiofrecuencia y láser. En ocasiones, y si el tipo predominante de incontinencia es de urgencia, el tratamiento farmacológico puede ayudar a mejorarla. Y, como recurso de tercera línea en casos severos y sin respuesta al tratamiento, la implantación de un neuroestimulador sacro o el tratamiento con toxina botulínica intravesical pueden llegar a ser la solución.

Sin embargo, en la incontinencia urinaria de esfuerzo será la cirugía, habitualmente con el implante de algún tipo de dispositivo o material (frecuentemente una malla suburetral que puede ser de distintos materiales y características), en otras ocasiones inyecciones periuretrales de distintos materiales o productos, la que puede llegar solucionar el problema. Hay también diversas líneas de investigación desde hace algún tiempo sobre la utilización de células madre o de plasma rico en plaquetas.

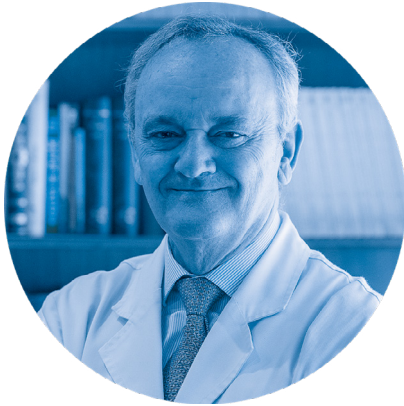
Ya de cara a la cirugía del prolapso, en general, optaremos como primera opción por la utilización de los propios tejidos de la paciente si la intervención se va a realizar vía vaginal (según sea el tipo de paciente y tipo de prolapso, la vía abdominal puede ser más adecuada). En años pasados se utilizaron vía vaginal muchos tipos de prótesis o mallas, desde biológicas a sintéticas o mixtas con distintas características de material, integración celular, tamaño de poro, densidad y diseño, y que llevaron, en algunos casos, a complicaciones importantes como dolor, sangrado e infección. La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU había catalogado esas mallas como dispositivos sanitarios que podían comercializarse sin la realización previa de ensayos clínicos y las compañías produjeron kits que facilitaban su implantación a los cirujanos. La falta del conocimiento para una selección adecuada de las pacientes y, quizá, un exceso en su utilización, entre otros motivos, provocó la aparición de complicaciones, en algunos casos, invalidantes. De este modo, la cirugía vaginal clásica sin mallas ha vuelto a ocupar el lugar que le corresponde en el pódium, aunque, en ocasiones, la complejidad del caso nos obliga a buscar otras alternativas.

Por supuesto, los tratamientos deben ofrecerse basándose en las características individuales de cada mujer y la elección debe ser consensuada con ella. Aquí más que nunca, porque son tratamientos para mejorar la calidad de vida y tener mejores datos en QALY (Quality-Adjusted Life Year), o AVAC (Años de Vida Ajustados a la Calidad). Es un indicador que combina estado de salud y cantidad y calidad de vida utilizado internacionalmente para evaluar el coste económico y el coste-utilidad de diferentes intervenciones sanitarias, de nuevos tratamientos y/o tecnologías.

Y, por último, no olvidemos que la protagonista y actriz principal es la paciente. No siempre es necesario realizar un tratamiento. La mujer debe ser el centro de su propio proceso, participando activamente de las decisiones, colaborando y esforzándose para mejorar su propia salud.



Panorama de las enfermedades del hígado



Vicente Carreño

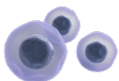
Presidente de la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales

Las hepatopatías representan un importante problema socioeconómico y de salud a nivel mundial, causando más de 2 millones de muertes anualmente. Hay diversas causas que originan estas enfermedades (infecciones víricas, obesidad, alteraciones genéticas, etc.) y la prevalencia de las mismas ha ido variando con el paso del tiempo según se producían avances en el diagnóstico, el tratamiento o hábitos de vida de la sociedad.

Hepatitis C

Hasta hace poco, una de las enfermedades del hígado más frecuente era producida por el virus C. Este virus se transmite por vía parenteral (trasfusiones, compartir jeringuillas, etc.) y puede ocasionar una hepatitis aguda (con curación espontánea en alrededor del 10-30 % de los casos) o crónica, que puede evolucionar a cirrosis hepática y a cáncer de hígado. La hepatitis C era la primera causa de trasplante hepático hasta hace 10 años, cuando se desarrollaron fármacos muy eficaces que inhiben diversas regiones del virus (NS3, NS4 o NS5) impidiendo así su replicación. Con estos nuevos tratamientos, consistentes en pastillas administradas diariamente durante 2 meses con excelente tolerancia, se obtiene una curación aproximadamente en el 95 % de los pacientes. Tan es así que las consultas por hepatitis C suponían diariamente el 30 % del total de la actividad asistencial de la especialidad y ahora prácticamente han desaparecido.

La OMS se ha propuesto como objetivo para el 2030 la erradicación de la hepatitis C a nivel mundial y que se convierta en una enfermedad rara. Sin embargo, es posible que el impacto de la COVID-19 modifique estas previsiones. Así, durante la pandemia, el número de pruebas diagnósticas realizadas frente al virus C disminuyó considerablemente y, además, como en el 90 % de los casos la hepatitis C es asintomática, puede haber un número importante de pacientes sin diagnosticar y, por tanto, sin tratamiento y diseminando el virus.



Además, queda por determinar la repercusión de la conocida como infección oculta por virus C. Esta es una forma diferente de hepatitis C en la que no se detectan los marcadores del virus (ni anticuerpos ni el ARN del virus), pero hay ARN del virus en células de sangre periférica y en hígado. Se describió por primera vez en el 2004 y, desde entonces, se han publicado más de 100 artículos que confirman su presencia en todos los continentes. Los pacientes con infección oculta por virus C tienen un sistema inmunológico capaz de controlar y mantener la replicación del virus a niveles muy bajos y por eso no se detecta el virus en la sangre. En general padecen una enfermedad más leve que la hepatitis C clásica, aunque un 3 % de los casos tienen cirrosis y se ha demostrado su presencia asociada al cáncer hepático. Se desconoce el impacto que puede tener esta infección oculta en el mantenimiento de la hepatitis C (a partir del 2030). Sin embargo, en nuestra experiencia, con el transcurso de los años los pacientes tienden a eliminar de forma espontánea este virus oculto.

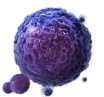
Hepatitis B

Otro virus causante de hepatitis es el virus B. La infección por virus B puede dar lugar al estado de portador asintomático (de pronóstico excelente), hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado. Desde hace 40 años se dispone de vacuna frente al virus que induce protección en el 90 % de las personas. El material genético del virus B es ADN y existen fármacos (tenofovir, entecavir) que inhiben la replicación del virus y mejoran la enfermedad hepática, aunque no se consigue erradicar al virus (proteína de superficie del virus B o AgHBs indetectable en suero). La persistencia de AgHBs puede deberse a dos razones. Por un lado, el ADN del virus puede integrarse en los hepatocitos y aunque no hay replicación (el ADN vírico es negativo en suero), se sigue produciendo AgHBs. Por otro, el genoma del virus puede persistir en el núcleo de los hepatocitos como ADN circular covalentemente cerrado (cccADN) con capacidad para producir AgHBs e incluso reiniciar la replicación del virus B. Sería importante diferenciar entre estas situaciones. Para ello, habría que realizar una biopsia hepática para detectar el cccADN (tecnología compleja). Si no se detectase, se podría interrumpir el tratamiento, pero no en el caso contrario. Los tratamientos actuales no eliminan el cccADN y se están investigando diferentes estrategias para conseguir eliminarlo (uso de nucleasas, modificaciones epigenéticas, ARNs interferentes, etc.).

Las hepatopatías representan un importante problema socioeconómico y de salud a nivel mundial, causando más de 2 millones de muertes anualmente

Hígado graso no alcohólico

Actualmente la hepatopatía más frecuente en los países desarrollados es el hígado graso, que afecta al 20-30 % de la población. Existen diversas causas de hígado graso no alcohólico: el sobrepeso, el aumento



de los niveles de glucosa, de colesterol, de triglicéridos o la ingesta de fármacos (cortisona...). El diagnóstico de hígado graso se hace casi siempre por técnicas de imagen o realizando una biopsia hepática. El depósito de grasa en hígado puede no producir daño o terminar en cirrosis hepática y cáncer de hígado. Para conocer el pronóstico de la enfermedad se determina el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 (cambio de una citosina por una guanina) que se asocia con niveles aumentados de grasa en hígado y con el riesgo de progresar a formas severas de la enfermedad.

El tratamiento del hígado graso consiste en un cambio del estilo de vida (dieta y ejercicio) y en la corrección de las causas que lo originan: estatinas, hipoglucemiantes, etc. También se puede prescribir vitamina E y ácido ursodeoxicólico. Actualmente se están realizando ensayos con nuevos fármacos (semaglutide, ciclofexor, firsocostat), pero aún no hay resultados definitivos.

Hepatitis alcohólica

Otra causa que induce enfermedad hepática es el alcohol. Una ingesta de alcohol mayor de 40 gr/día en la mujer y de 60 gr diarios en el hombre durante más de 5 años, puede producir cirrosis hepática y requerir trasplante de hígado. Aparte de la abstinencia no hay tratamiento específico.

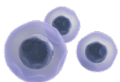
Hepatitis autoinmune

La hepatitis crónica autoinmune es una enfermedad provocada por el sistema inmunológico. El desencadenante puede ser vírico (virus A de la hepatitis), fármacos, agentes ambientales, predisposición genética, etc. En los últimos años, los casos de hepatitis autoinmune están aumentando a nivel mundial, pero se desconoce la razón. Se ha sugerido que tanto la COVID-19 como la vacuna frente al coronavirus podrían desencadenar hepatitis autoinmune, pero no se ha demostrado.

Sin tratamiento, la hepatitis autoinmune puede terminar en cirrosis y cáncer de hígado o trasplante. El tratamiento con inmunosupresores (prednisona, azatioprina) es muy eficaz, ya que en el 90 % de los casos la enfermedad se inactiva. Generalmente se prolonga el tratamiento durante 3-5 años y, posteriormente, se puede suspender, con un 75 % de posibilidades de curación definitiva. Es recomendable realizar una biopsia hepática previa a la interrupción del tratamiento para comprobar si se ha eliminado totalmente la actividad inflamatoria porque en caso contrario la posibilidad de reactivación es elevada. No existe ningún marcador serológico que pueda ser de utilidad para decidir la interrupción o no del tratamiento y sería importante que se realizasen estudios sobre ello.

Resumen

En los últimos años se han producido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado. En un futuro próximo, gracias a la medicina genómica, se dispondrá de terapias individualizadas (basadas en la información genética de cada paciente), lo que tendrá un gran impacto en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.



La enfermedad de Alzheimer



Francisco J. Muñoz López

Catedrático de Fisiología, Laboratorio de Fisiología Molecular y Celular, Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso degenerativo que se inicia con pérdidas de memoria y termina en demencia, con la postración total de los pacientes. Es una enfermedad para la que no existen tratamientos específicos, más allá de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que permiten combatir el característico déficit colinérgico de la EA.

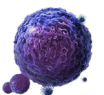
¿Cómo se produce la enfermedad de Alzheimer?

La EA se caracteriza histopatológicamente por la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro. El componente principal de las placas seniles es una proteína pequeña (de 40 a 42 aminoácidos) que se denomina péptido β -amiloide ($A\beta$). Este péptido es producido por el procesamiento enzimático de una proteína presente en las membranas de casi todas las células del organismo, llamada proteína precursora del amiloide (APP). Cuando el APP es cortado por la enzima alfa-secretasa no se produce $A\beta$, pero cuando es cortada secuencialmente por la beta y la gamma-secretasa sí se produce $A\beta$.

Esto ocurre desde la niñez y el $A\beta$ sistémico circula por la sangre y se degrada en el hígado. El $A\beta$ que se produce en el cerebro sale también a la sangre por la barrera hematoencefálica, pero con la edad el $A\beta$ agrega dentro del cerebro y no puede salir a la sangre. El $A\beta$ en estado soluble no es neurotóxico, pero tiende a plegarse en hoja beta formando oligómeros (unas pocas moléculas) y fibras (un gran número de moléculas) que sí son tóxicas, tanto para neuronas como para las células vasculares del cerebro.

¿Qué es la proteína tau?

Los ovillos neurofibrilares son producidos dentro de las neuronas por la agregación de la proteína tau, formando los denominados "paired helicoidal filaments" (PHFs) en los que la proteína tau aparece siempre hiperfosforilada y son un marcador del daño que las neuronas están sufriendo por parte del $A\beta$ agregado. De hecho, la agregación intracelular de la proteína tau es un mecanismo de deterioro funcional de las neu-



ronas, común a todas las enfermedades neurodegenerativas y que incluso genera una forma de demencia propia cuando está mutada denominada demencia frontotemporal.

¿La enfermedad de Alzheimer se debe a causas externas o se puede transmitir genéticamente?

No hay evidencias de que factores ambientales específicos como patógenos o determinados compuestos puedan contribuir al desarrollo de la EA, no se transmite por contacto con los enfermos y tampoco hay evidencias de que se herede en la mayoría de los casos.

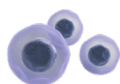
La EA de aparición temprana (EA familiar) es debida a mutaciones en el gen del APP o de las Presenilinas (estas proteínas forman parte del complejo gamma-secretasa que produce el A β) que pueden ser transmitidas, pero los casos familiares son menos del 3 % de todos los casos. En la mayoría de los casos es una EA esporádica en la que el mayor factor de riesgo es la edad. Sin embargo, sí existe un polimorfismo de la apolipoproteína E asociado a mayor riesgo de aparición de EA, el alelo APOE4. Sabemos que este alelo produce también un mayor riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular, patología muy relacionada con la EA. Actualmente, hay controversia sobre si es un efecto directo de la acción de la APOE4 o bien este alelo no cumple alguna función protectora que podría estar cumpliendo la APOE3, el alelo mayoritario en la población mundial.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso degenerativo que se inicia con pérdidas de memoria y termina en demencia

También los pacientes de síndrome de Down presentan en edades adultas una neurodegeneración tipo EA con placas seniles y ovillos neurofibrilares, debido a que la trisomía que causa el síndrome se da en el cromosoma 21, que es donde se codifica para el APP y por tanto tienen una mayor producción de A β .

¿Cómo daña el A β a las neuronas?

Las evidencias histopatológicas y experimentales demuestran que el estrés oxidativo está directamente involucrado en la toxicidad del A β . Los agregados de A β generan peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo a través de la reducción de iones metálicos como el hierro, el cobre y el zinc. Estos metales se encuentran altamente concentrados en los depósitos amiloideos y han sido propuestos como factores que contribuyen a la etiología de la EA por su actividad redox. Pese a que sabemos que el estrés oxidativo es una de las vías que utilizan los oligómeros de A β para producir muerte celular, el uso de antioxidantes no ha dado resultados positivos en el tratamiento de la enfermedad, como tampoco en otras enfermedades



donde el estrés oxidativo es un factor etiológico relevante. Esto es debido a la ingente cantidad de radicales libres que se producen en estos procesos y que estos estudios se han hecho con pacientes en los que la enfermedad está avanzada.

También es sabido que los oligómeros de A β , dado su pequeño tamaño y su carácter hidrofóbico por la presencia de hojas β , pueden interactuar con proteínas de las membranas de las neuronas que están en los espacios sinápticos, alterando su función. Dentro de las distintas proteínas con las que puede interactuar, destacan los receptores de glutamato tipo NMDA, en los que impide su cierre normal y produce un goteo de calcio hacia el interior de la célula generando sinaptotoxicidad, y los receptores alfa-7 nicotínicos, a los cuales bloquea.

Se han propuesto otros mecanismos de toxicidad, como la inserción de los oligómeros en las membranas formando poros para iones, pero esto es algo anecdótico que no contribuye al daño neuronal general.

¿Se puede diagnosticar la EA?

Existen una serie de distintas pruebas que permiten diagnosticar la enfermedad con un alto grado de rigurosidad. Las pruebas cognitivas siguiendo el DMS-5 permiten evaluar las capacidades mentales de los pacientes. Las imágenes por PET nos informan de la actividad de las neuronas a través de la captación de la glucosa y también de la presencia de placas seniles. Sin embargo, la presencia de placas seniles es controvertida porque sabemos que las formas más agresivas de agregados de amiloide son los oligómeros y no los podemos detectar por PET u otros procedimientos. Además, la presencia de placas seniles no correlaciona en todos los casos con la EA, dado que un 30 % de la población mayor de 65 años tiene placas seniles, pero parece que no progresan hacia la EA. Esto podría ser explicado porque las placas seniles se convierten en un mecanismo protector de empaquetamiento de los agregados sin que dañen a las neuronas.

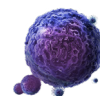
Por otro lado, el análisis del líquido cefalorraquídeo muestra que los niveles de fosfo-tau aumentan en los pacientes y la proporción A β 40/A β 42 cambia debido a la mayor agregación dentro del cerebro y a la mayor producción de A β 42, la forma más amiloidogénica.

Desafortunadamente, no hay marcadores plasmáticos de la EA. El A β circulante en plasma es mayoritariamente procedente de todas las células del cuerpo y sus niveles se ven muy afectados por alteraciones en la agregación plaquetaria, porque las plaquetas son los mayores productores de amiloide dado que regula la agregación de la fibrina para formar los coágulos. El A β plasmático también se ve afectado por el estado pro-inflamatorio de las personas, dado que los leucocitos activados producen A β al que se atribuye una función microbicida similar a la del sistema del complemento.

¿Cuál es el futuro en el tratamiento de la EA?

Cada vez sabemos más sobre los mecanismos que contribuyen al inicio y desarrollo de la enfermedad y es esperable que podamos encontrar tratamientos farmacológicos que ayuden a prevenirla, retrasarla o cronificarla. Sin embargo, es fundamental poder tener un diagnóstico de las personas que están en las fases asintomáticas para iniciar los tratamientos en esos momentos.

Finalmente, es importante recalcar que se han publicado datos esperanzadores que informan que la prevalencia de la EA en los países occidentales está disminuyendo significativamente. Esta disminución es debida al control de la salud cardiovascular y al mayor nivel educativo de la población, ya que sabemos que la reserva cognitiva es un factor protector frente a la EA, por tanto, fomentemos también la educación y la lectura como un bien social y como un tratamiento preventivo.



Trastornos del sueño y deterioro cognitivo



Diego García Borreguero

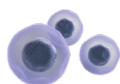
Director del Instituto Internacional del Sueño

El deterioro cognitivo leve representa un estado clínico intermedio entre lo que puede ser la pérdida leve de facultades intelectuales, debido a un proceso normal de envejecimiento, y la propia demencia. La diferencia esencial entre el deterioro cognitivo leve y la demencia es que, mientras que en el primero se conservan las capacidades funcionales esenciales, en la demencia el deterioro cognitivo alcanza un nivel de severidad suficiente como para comprometer el funcionamiento social y/o laboral.

Se estima que el deterioro cognitivo leve afecta al 15-20 % de la población mayor de 65 años y que cada año, entre un 8 y un 15 % de los casos, progresan hacia la demencia. Precisamente, debido a este riesgo implícito de progresión, resulta importante diagnosticar precozmente con el fin de tratarlo en la medida de lo posible. Sin embargo, puesto que no todos los casos de deterioro cognitivo leve evolucionan necesariamente hacia la enfermedad de Alzheimer, es importante identificar subtipos susceptibles de tratamiento específico. En la medida en la que se identifiquen causas tratables, los síntomas del deterioro cognitivo podrían revertir y ser subsanados.

Pues bien, es posible que los trastornos del sueño (entre ellos el insomnio y la apnea obstructiva del sueño) constituyan una de estas causas tratables, aunque no adecuadamente identificadas.

El sueño de mala calidad es un síntoma común entre los pacientes con deterioro cognitivo leve, alcanzando prevalencias de entre el 14 y el 63 %. Aunque algunos parámetros del sueño cambian con el envejecimiento normal, estos cambios son más prevalentes y más severos en las personas con deterioro cognitivo, incluso en aquellos con signos y síntomas preclínicos. De hecho, existe una evidencia creciente de que entre el insomnio y el deterioro cognitivo leve existe no solamente una relación bidireccional (refuerzan mutuamente su severidad), sino que ambos cuadros comparten un mismo origen neurodegenerativo.



Algunos signos característicos del insomnio han sido identificados como marcadores precoces para el deterioro cognitivo. Así, por ejemplo, un estudio encontró que, en las mujeres mayores, tanto una disminución de la eficiencia del sueño (porcentaje del tiempo en el que efectivamente se duerme en relación al tiempo en el que se está despierto) como un incremento de la latencia del sueño (tiempo que se demora la iniciación del sueño) se asocian a un riesgo a lo largo de los siguientes 5 años 1.5 y 1.4 veces mayor, respectivamente, de desarrollar deterioro cognitivo leve/demencia. Dicho de otra manera, en este tipo de población, la aparición tardía de insomnio de mantenimiento o de iniciación predice un mayor riesgo cognitivo.

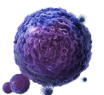
Con frecuencia se observa un empeoramiento de los problemas de sueño asociado a la aparición de síntomas de deterioro cognitivo, generando la pregunta de si ambos tipos de problemas se retroalimentan recíprocamente.

Varios estudios prospectivos han asociado la presencia de sueño de mala calidad, o de trastornos relacionados con el sueño, con una serie de déficits cognitivos y problemas de rendimiento. Estos estudios incluyeron evaluaciones periódicas de funciones como la memoria, la atención, el funcionamiento ejecutivo y de capacidad de resolución de problemas.

Entre las alteraciones del sueño específicas que se encuentran en pacientes aquejados de deterioro cognitivo leve se encuentra una disminución de husos de sueño. Estas estructuras se pueden detectar en el electroencefalograma durante el sueño No-REM (fundamentalmente en fase N2, que ocupa habitualmente el 50 % de la noche) y tienen un papel central en la consolidación de la memoria durante el sueño. Así, se ha planteado que, en los pacientes que padecen de trastornos del sueño, además de deterioro cognitivo leve, se puedan estar produciendo alteraciones en la conectividad funcional de las regiones tampo-parietales del cerebro, originando este fenómeno.

Durante el sueño, los pacientes con deterioro cognitivo, en los que el síntoma fundamental son las alteraciones de memoria, presentan menos cantidad de sueño de ondas lentas y de actividad de ondas delta y theta que la población normal. Ambos tipos de ondas están íntimamente ligadas a los procesos de consolidación de la memoria que se producen mientras dormimos y, en último término, reflejan los procesos de traslación de unidades de memoria del hipocampo al neocórtex. Este tipo de pacientes, por otro lado,

El sueño de mala calidad es un síntoma común entre los pacientes con deterioro cognitivo leve



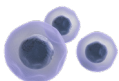
presentan además una disminución de frecuencias de sueño durante el sueño REM (un tipo de sueño fundamental para el almacenamiento de los aspectos visuales y contextuales de la memoria) en comparación con los pacientes que presentan deterioro cognitivo de tipo no amnésico.

Algunas funciones cognitivas han mostrado ser particularmente sensibles a la restricción de sueño. Así, por ejemplo, la atención sostenida, la evocación inmediata de información, la memoria operativa (conjunto de procesos que nos permiten el almacenamiento temporal de la información para la realización de tareas cognitivas complejas, como la comprensión del lenguaje, la lectura, las habilidades matemáticas o el razonamiento) y las funciones ejecutivas (actividades mentales complejas, necesarias para planificar, organizar, etc.) se ven reducidas de manera proporcional tras la privación de sueño, y mejoran tras la extensión del tiempo de sueño.

En los cerebros de personas afectadas de demencia por enfermedad de Alzheimer se han identificado depósitos anormales de dos proteínas que forman agregados e inclusiones, desestructurando la arquitectura cerebral. Se trata de β -amiloide y proteína tau. Antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad, estos depósitos van formando placas entre las neuronas, que resultan tóxicas y son responsables del progresivo deterioro cognitivo. Aunque estudios muy recientes han cuestionado el papel causal atribuido inicialmente a la proteína β -amiloide implicando a otros factores, lo cierto es que la pérdida neuronal se asocia a un acúmulo de ambas sustancias. De hecho, la investigación terapéutica de los últimos años se ha encaminado a buscar tratamientos destinados a facilitar la eliminación de estas dos sustancias del cerebro.

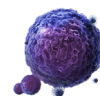
En condiciones normales, tanto la beta amiloide como la proteína tau están implicadas en la transmisión de información entre las neuronas e intervienen en los procesos de almacenamiento de memoria. Los niveles cerebrales de β -amiloide presentan variaciones circadianas, aumentando cuando la persona se encuentra en estado de vigilia y disminuyendo durante el sueño. El sueño tiene entre sus funciones principales la detoxificación cerebral, limpiando el cerebro de sustancias producidas durante la vigilia y que, en concentraciones elevadas, pueden llegar a resultar tóxicas para las neuronas. Para ello, durante el sueño se activa un sistema específico de drenaje denominado sistema linfático, descubierto hace pocos años. Pues bien, en individuos sanos, la privación de sueño puede ocasionar una acumulación de β -amiloide en el líquido céfalo-raquídeo (líquido intracerebral), y esta vuelve a disminuir durante el sueño de recuperación. Es altamente probable que algo similar ocurra con la proteína tau. Por todo ello, es posible que nos encontremos ante un proceso bidireccional de modo que:

1. El mismo proceso de degeneración cerebral que causa la enfermedad de Alzheimer altere los centros cerebrales regulatorios de la vigilia y del sueño, produciendo insomnio.
2. A su vez, la falta de sueño contribuya a aumentar, aún más, la concentración de estas sustancias neurotóxicas, lo cual podría acelerar la enfermedad de Alzheimer.



Por último, dos estudios independientes han mostrado que, en los pacientes con deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer que presentan un sueño muy fragmentado, los niveles cerebrales de orexinas están elevados. Estas sustancias son esenciales para mantenernos despiertos, pero también intervienen de manera directa en la elevación de los niveles de β -amiloide. En este sentido, resulta interesante recordar que la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado recientemente el primer hipnótico que actúa directamente como antagonista de las orexinas y que pronto veremos en España.

En resumen, es probable que tanto el insomnio como la falta de sueño contribuyan al proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer. Resulta por ello necesario identificar la posible presencia de deterioro cognitivo en pacientes con insomnio con el fin de tratarlo precozmente y así enlentecer el proceso.



Trabecular bone score (tbs): nueva herramienta complementaria a la estimación de la densidad mineral ósea en el diagnóstico de calidad ósea



Silvana Di Gregorio

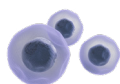
Departamento de Densitometría de Cetir Ascires

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por cambios estructurales y de densidad en el hueso, repercutiendo en su calidad y que se asocia, por ende, con un incremento del riesgo de padecer una fractura ante un traumatismo mínimo o de baja energía (definido como el que sucede desde la propia altura, es decir, como los que se padecen en la vida cotidiana).

Este deterioro de la calidad ósea puede ser primario, como consecuencia de los cambios evolutivos de la vida y afectando a ambos sexos, con mayor prevalencia en las mujeres, o secundario a ciertas patologías o tratamientos crónicos, afectando en este caso a cualquier edad y en ambos sexos.

La densitometría es la técnica de elección reconocida para el diagnóstico de osteoporosis, categorizándose su resultado, según la recomendación del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud, en: normal, densidad mineral ósea baja y osteoporosis.

Es una técnica inocua (puede usarse incluso en niños) ya que, si bien utiliza rayos X como fuente de imagen diagnóstica, la radiación recibida es muy baja, inferior a la se recibe en un vuelo transoceánico. La adquisición es rápida y puede realizarse incluso en pacientes claustrofóbicos ya que es una técnica abierta. Tiene ciertas limitaciones, como las interferencias que se producen por la presencia de artrosis y calcificaciones extraesqueléticas, como las calcificaciones que afectan a la aorta abdominal, o en procesos de reparación ósea, como en la vertebroplastia, ocasionando resultados no fiables (por encima del valor real).



Por estos motivos, los resultados de la exploración ofrecidos de manera automática pueden no ser los recomendados para diagnosticar adecuadamente a los pacientes. Como cualquier técnica diagnóstica, su interpretación debe ser realizada por profesionales con experiencia adecuada.

Bajo el concepto que en la calidad del hueso participan predominantemente dos factores, la densidad y la estructura trabecular, en los últimos años Medimaps desarrolló un software que se ofrece como una herramienta diagnóstica complementaria a la densidad mineral ósea (DMO) y que permite establecer con mayor precisión el riesgo de fractura. El Trabecular Bone Score (TBS) es un *software* que realiza la medición en la misma exploración DXA de columna.

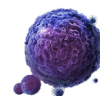
El TBS es una construcción matemáticamente compleja. Conocer cuáles son los datos que incorpora en el análisis es un requisito necesario para entender cómo opera. El fundamento de la medición del TBS se basa en que una microestructura trabecular densa, proyectada en un plano, genera una imagen que contiene un gran número de píxeles de poca amplitud. Inversamente, la proyección de una estructura porosa genera una imagen con pocos píxeles, pero de gran amplitud. El variograma obtenido de esas imágenes permite estimar la estructura 3D.

De esto resulta que una vértebra con una estructura trabecular buena presenta una malla densa de trabéculas: alto número de estas, separadas por un reducido espacio y alta conectividad entre ellas, lo que asegura un flujo constante y una absorción de la energía producida por una caída hasta su agotamiento. En el caso de que la conectividad sea escasa, con trabéculas finas y muy separadas, la energía no podrá disiparse e impactará con toda la potencia inicial y se producirá la fractura, independientemente del resultado de DMO.

El resultado categoriza tres posibles resultados: patrón microestructural normal (≥ 1350), parcialmente deteriorado (1350-1200) y severamente deteriorado (< 1200).

Como toda técnica diagnóstica, TBS tiene sus limitaciones. Los resultados en pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo de $18,5 \text{ kg/m}^2$ y por encima de 35 kg/m^2 no son fiables, debido a que los resultados se alteran con el grosor abdominal. En los pacientes de bajo peso los resultados son más elevados y en los obesos son más bajos.

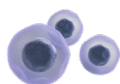
La densitometría es la técnica de elección reconocida para el diagnóstico de la osteoporosis



El informe médico, que aporta el valor diferenciado de calidad, debe incluir los resultados de la región de la columna lumbar que sea más representativa, excluyendo aquellos artefactos que modifiquen los resultados y asegurando su fiabilidad para llegar a un correcto diagnóstico del paciente.

La importancia del TBS ha sido puesta de manifiesto en la última Posición de Consenso de ISCD (International Society of Clinical Densitometry). En ella, se estableció que el TBS se asocia con riesgo de fractura vertebral, de cadera y con fracturas mayores en mujeres menopáusicas y que, en varones de más de 50 años, se relaciona con las fracturas mayores y de cadera. También se recomendó no usarlo como único elemento diagnóstico, ni para indicar terapéuticas ni para monitorizar a los pacientes tratados con bisfosfonatos.

En conclusión, la valoración de la masa ósea se recomienda a mujeres mayores de 65 años y a hombres mayores de 70 años en la Osteoporosis Primaria. Se recomienda a cualquier edad ante la sospecha de afectación de la masa ósea de manera secundaria a procesos patológicos o a tratamientos como el uso crónico de corticoides. En estos casos, es recomendable valorar la TBS en etapas precoces para implementar, de manera preventiva, estrategias terapéuticas. El aporte adicional del TBS a la DMO representa, así mismo, una herramienta que permite entender, desde otra perspectiva, los cambios metabólicos asociados.



Cuando el cáncer es hereditario



Dr. Javier Benítez
Genetista y Presidente de Fundación QUAES

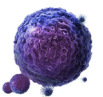
El cáncer es un conjunto de enfermedades que se origina en cualquier tejido u órgano debido a que las células se multiplican sin control, y se diseminan y propagan a los tejidos que les rodean o a otros órganos. En España, cada año se presentan alrededor de 260 000 casos, siendo los más frecuentes el cáncer de mama, con

40 000 casos, y los de colon, próstata y pulmón, con 30 000 casos cada uno de ellos (www.seom.es).

Aunque la mayoría de estos cánceres aparecen de forma aparentemente esporádica en una familia, entre un 5 % y un 10 % se consideran hereditarios o familiares. La diferencia estriba que en los primeros se conoce el gen responsable del cáncer en la familia, mientras que en los segundos se desconoce la causa genética que lo origina. Teniendo en cuenta estas cifras, alrededor de 25 000 casos en nuestro país corresponden a este tipo de cáncer que, a partir de ahora, mencionaré como hereditario o familiar, indistintamente. Si uno hace un análisis de las causas de muerte en su familia incorporando a los familiares de primer grado (padres e hijos), segundo grado (abuelos y hermanos) y tercer grado (tíos y sobrinos), es fácil diferenciar las familias con cáncer hereditario, porque a lo largo de las generaciones suelen aparecer distintos miembros con un mismo tumor o, en ocasiones, con diferentes tumores, y aunque en una generación no aparezca nadie con cáncer, en la siguiente lo podemos volver a encontrar. Esto es porque en la familia existe un gen de susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, no con una probabilidad del 100 %, sino que puede variar dependiendo de otros factores genéticos o ambientales. Este gen se transmite de una a otra generación, de ahí que una persona sana pueda ser portador/a de ese gen mutado de susceptibilidad y no desarrolle el cáncer, pero sí puede transmitirlo a la siguiente generación y aparecer un cáncer en la persona que lo hereda.

Pasos a seguir en el diagnóstico de un cáncer hereditario

No todas las personas que tienen más de un familiar con cáncer pertenecen a una familia con cáncer hereditario. Para ser considerada como tal es necesario confirmar la sospecha clínica con alguna prueba

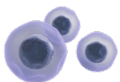


preliminar, por ejemplo, con un anticuerpo específico realizado en el tumor, para valorar si el posible gen responsable se está expresando en su forma normal o mutada. En otras ocasiones, se pueden valorar otros marcadores genéticos que se asocian a un determinado tipo de tumor, pero lo más útil es el análisis en profundidad de los antecedentes familiares.

Un genetista clínico, o un oncólogo experto, valorarán si existe la suficiente evidencia como para pasar a la segunda fase, el estudio de algún gen asociado al cáncer en esa familia para saber si está alterado. Actualmente, hay más de 200 genes responsables de diferentes tipos de tumor, aunque los mejor conocidos se corresponden a los cánceres más frecuentes: mama, colon o tiroides. Estos tumores van a ocupar el 70 % de las consultas de cáncer familiar y sus genes, como BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama, se estudian ya en la práctica totalidad de los servicios de genética y oncología de nuestro país de forma casi rutinaria. Otros tumores frecuentes, como pulmón o próstata, no tienen ningún gen conocido que explique al menos un 5 % de las familias con esos cánceres y, finalmente, tenemos una larga lista de otros tumores familiares que se presentan en una baja frecuencia pero que, sin embargo, sí conocemos qué gen es el responsable de los mismos. Los genes de la anemia de Fanconi conocidos genéricamente como genes FANC (hay 21 genes FANC y la mutación en alguno de ellos es causante de la enfermedad) son un buen ejemplo de enfermedad "tumoral" con una baja incidencia (1 en 150 000 recién nacidos) pero que, paradójicamente, se conoce muy bien su base genética.

El abordaje y estudio de estos genes se ha simplificado mucho en estos años. De pasar a estudiar exclusivamente un gen con alguna de las técnicas moleculares que se usaban hasta 2010, actualmente podemos analizar un conjunto de genes al mismo tiempo (como los genes de la anemia de Fanconi) o incluso estudiar todos los genes de nuestro genoma. Esto ha sido posible gracias a las nuevas tecnologías que, junto con el avance y la incorporación de la bioinformática al estudio genético y genómico, son capaces de encontrar la mutación responsable de una enfermedad entre los 5000 millones de bases que tienen nuestros 20 000 genes. Esto se realiza con los nuevos secuenciadores que permiten "leer" nuestro genoma completo en muy poco tiempo. Además, el material objeto de estudio fácil abordaje, con una muestra de sangre, aunque se vaya a estudiar un cáncer de colon, no se necesita una biopsia de ese tejido porque el gen responsable está alterado constitucionalmente y se encuentra presente en todas las células de nuestro organismo.

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se origina en cualquier tejido u órgano debido a que las células se multiplican sin control



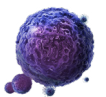
El asesoramiento genético

La identificación del gen y de la mutación debe interpretarse correctamente porque hay muchos cambios en el genoma que no tienen trascendencia son los llamados polimorfismos, que no se pueden confundir con las mutaciones. El genetista u oncólogo debe saber interpretar ese dato, ayudándose en muchas ocasiones de bases de datos donde se han recogido miles, o cientos de miles, de variantes patogénicas o no. Este punto es clave, porque de ello va a depender el que se continúe un estudio en el resto de los miembros familiares a riesgo, buscando nuevos portadores que puedan desarrollar el cáncer, o detenerse el estudio si la variante es un polimorfismo. Además de identificar a los portadores, puede suceder que se hayan desarrollado fármacos dirigidos concretamente hacia ese gen (su proteína) con lo que se puede aplicar un tratamiento personalizado con garantía de éxito total. Hay muchos ejemplos ya de ese tipo de fármacos, aunque uno de los más conocidos y usados son los inhibidores de PARP1, que permiten tratar a pacientes con cáncer de mama o de ovario que son portadoras de mutación en alguno de los genes BRCA1 o BRCA2, responsables del desarrollo del tumor.

A pesar de estos avances técnicos, siguen existiendo varios problemas a tener en cuenta en estos estudios, y el principal es la gran heterogeneidad genética que tienen las enfermedades. El viejo dogma de un gen/una enfermedad no es correcto y ya sabemos que la mayoría de las enfermedades, o de los cánceres hereditarios, tienen asociados, en general, más de un gen cuya mutación generará el tumor. De manera que se necesita estudiar todos esos genes antes de confirmar o descartar el carácter familiar; por ello, si un estudio es negativo no se puede descartar su carácter hereditario.

Otro problema es que existen muchos cánceres, algunos muy frecuentes como el de pulmón o el de próstata, que no tienen un gen claramente asociado al tumor. La base genética es mucho más compleja, porque se trata de la colaboración de múltiples genes que aportan cada uno un pequeño riesgo, pero que al coincidir en el genoma de un individuo van a comportarse por un efecto multiplicativo como un gen de alto riesgo. Y, todo esto, sin olvidar que los factores exógenos, como ocurre en pulmón con el tabaco, están influyendo de forma notable en el desarrollo tumoral. Finalmente, tenemos los cánceres familiares, es decir, aquellas familias que presentan diferentes tipos de tumores en las generaciones y no somos capaces de encontrar el gen mutado que los explique.

Estas circunstancias contribuyen a que muchas familias no puedan recibir un asesoramiento genético adecuado y hay que esperar, en el mejor de los casos, a que pase el tiempo para ver si van apareciendo otros tumores familiares que den alguna pista, o que con el tiempo se identifique un gen que explique esos casos. En este sentido, la secuenciación masiva ha supuesto una revolución en el ámbito de la genómica ya que, gracias a ella, en los últimos años se han descubierto más de un centenar de genes nuevos relacionados con cánceres hereditarios que, junto con el centenar ya conocidos, abren un panorama diagnóstico muy esperanzador y un tratamiento más personalizado que va a estar dirigido a la proteína alterada.



Microbiota y salud



Fernando Peláez

Director Programa de Biotecnología
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO

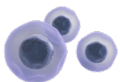
El organismo humano es, en puridad, un consorcio en el que conviven células propias del animal, organizadas en tejidos, órganos y sistemas, junto con billones de células bacterianas y otros microorganismos (como virus y hongos), interaccionando entre sí. Los cálculos más conservadores estiman que el número de bacterias presentes en el cuerpo humano equivale como mínimo al número

de células propiamente "humanas", aunque muy probablemente sea un número superior, con más de un millar de especies distintas. Esta comunidad, denominada microbioma o microbiota, se establece en el primer año de vida (al menos para las bacterias del tracto intestinal) y su composición es única para cada uno de nosotros, dependiendo tanto de factores genéticos como ambientales.

Los órganos recubiertos por mucosas (boca, esófago, intestino y vagina), así como la piel, son fundamentalmente los que están colonizados por microorganismos. La composición de la microbiota es diferente en distintas zonas del cuerpo y, además de variar entre individuos, también varía a lo largo de la vida del sujeto, al ser sensible a factores que pueden ir cambiando (dieta, estilo de vida, etc.). La microbiota juega un papel esencial en el buen funcionamiento de nuestro organismo. Además de participar en el procesamiento de los alimentos, hace más difícil la invasión por agentes patógenos. Por otro lado, las bacterias se comunican con las células humanas mediante sustancias químicas que inducen ciertas respuestas en diversos tipos celulares y que son igualmente fundamentales para preservar el buen funcionamiento del conjunto.

Microbiota y salud

La composición de la microbiota humana, esto es, la presencia o abundancia relativa de ciertas especies, se ha asociado con una predisposición a algunas enfermedades. Aunque no siempre es fácil distinguir si las alteraciones observadas son causa o consecuencia de la patología en estudio, hay cada vez mayor consenso en cuanto a que el microbioma juega un papel crítico como factor de predisposición e incluso desencadenante de numerosas enfermedades.



Así, hay cada vez más evidencias que sugieren que la perturbación de la microbiota intestinal, denominada disbiosis, estaría asociada con el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune, incluyendo diabetes de tipo I, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y esclerosis múltiple, así como asma y alergias. En todas estas patologías el sistema inmune genera una respuesta no deseada contra ciertos tejidos del propio organismo. La comunidad de bacterias del intestino interaccionaría con el sistema inmune a través de las células de dicho sistema localizadas en el intestino, modulando su funcionalidad.

Igualmente, parece que los trastornos relacionados con el autismo, el desarrollo de la memoria y otros aspectos cognitivos y del comportamiento, así como procesos neuropatológicos como la enfermedad de Parkinson, o incluso la depresión, podrían estar influidos por la composición de la microbiota intestinal. Existen también evidencias de que la disbiosis aumenta el riesgo de sufrir diversos tipos de cáncer (hígado, mama, entre otros). Los mecanismos por los que esto sucede incluirían tanto causas directas como indirectas (una alteración de la microbiota puede producir una inflamación local, que es un factor promotor de cáncer). Además, se han encontrado bacterias (y hongos) colonizando tumores, y no solo en órganos habitualmente accesibles a microorganismos, sino en otros no tan directamente expuestos, como el páncreas. El acceso de bacterias desde el intestino a otros órganos a través del torrente circulatorio se facilita en el caso de los tumores, porque los vasos sanguíneos en esa región están frecuentemente dañados. El papel de estos microorganismos es sujeto de intensos estudios y hay datos que indican que influyen decisivamente en el desarrollo del tumor, así como en la respuesta a los tratamientos.

El análisis de la microbiota del intestino podría distinguir entre personas delgadas y obesas con gran precisión. La abundancia de la bacteria *Akkermansia muciniphila* estaría asociada con un fenotipo delgado y se correlaciona con una mejoría de las características clínicas del llamado "síndrome metabólico" (una combinación de diabetes de tipo II, obesidad y aterosclerosis) en pacientes.

Por último, se ha demostrado la relación de la microbiota intestinal con el envejecimiento, utilizando tanto modelos animales de progeria (enfermedad que provoca un envejecimiento prematuro) como analizando pacientes de esta enfermedad, así como personas centenarias.

Microbiota y respuesta a fármacos

Otro fenómeno que ha adquirido relevancia recientemente es la influencia de la microbiota en nuestra respuesta a fármacos. Hay estudios que demuestran que un elevado número de fármacos son metaboliza-

El microbioma en la medicina del futuro



dos por las bacterias de nuestro intestino, lo que implica que la composición de la flora bacteriana puede influir en nuestra sensibilidad o resistencia a ciertos fármacos, así como en sus efectos secundarios. Particularmente intrigante es el hecho de que la respuesta a ciertos tratamientos de inmunoterapia, usados en cáncer, parece depender de la composición de la flora bacteriana intestinal. Los pacientes respondedores compartirían una microbiota enriquecida en ciertas especies de bacterias, distintas de las que predominan en pacientes no-respondedores. Este fenómeno estaría relacionado con la capacidad, ya mencionada, de estas bacterias de modular la respuesta del sistema inmune, incluso en zonas alejadas del intestino.

La manipulación de la microbiota como herramienta terapéutica

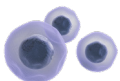
Habida cuenta de la íntima relación entre microbioma y estado de salud, es tentador plantear estrategias para manipular el mismo con fines terapéuticos. Existen ya numerosos ejemplos de este tipo de abordajes, si bien de momento principalmente a nivel experimental, en fases clínicas o preclínicas.

Un caso prototípico es el de las infecciones intestinales por *Clostridium difficile*, que producen diarreas severas. El análisis de la microbiota fecal de estos pacientes muestra un perfil alterado, muy diferente al de los individuos sanos. Se ha observado en ensayos clínicos que el trasplante de microbiota fecal, que restaura la microbiota intestinal normal, es una estrategia terapéutica útil que funciona mejor que el tratamiento estándar con antibióticos. De hecho, el comité asesor de la agencia reguladora en USA, la FDA, emitió recientemente un informe favorable que se espera facilitará la aprobación de la primera terapia de este tipo, basada en comunidades bacterianas obtenidas de individuos sanos, denominada RBX2660, de la empresa Rebiotix.

También hay en marcha ensayos clínicos administrando cepas de *Akkermansia muciniphila* para el tratamiento del síndrome metabólico, que han demostrado un beneficio clínico (reducción de los niveles de insulina y colesterol en sangre).

En el caso de la inmunoterapia mencionado anteriormente, se ha observado que el trasplante de microbiota fecal de pacientes respondedores en modelos de ratones sensibiliza a estos animales al tratamiento con estos agentes, y ya hay en marcha ensayos clínicos que intentan demostrar la utilidad de estos trasplantes en combinación con tratamientos de inmunoterapia, en pacientes de diversos tipos de cáncer.

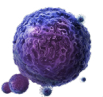
El concepto de modulación de la microbiota intestinal es el que también subyace en el uso de los denominados agentes probióticos. En la actualidad, la industria de los probióticos (definidos como bacterias o combinaciones de bacterias vivas que consumidas en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso para la salud) es un sector floreciente, con grandes expectativas de crecimiento. Sin embargo, hay que advertir que muchos de estos productos no han sido sometidos a los mismos ensayos que se exigen a los fármacos y otras terapias por parte de las autoridades sanitarias, por lo que los beneficios que se anuncian no siempre están respaldados por evidencias científicas robustas.



El microbioma en la medicina del futuro

Es muy probable que, en el futuro, a partir del análisis de la microbiota en una muestra de heces, y en combinación con datos genéticos e historial clínico, se pueda generar información que ayude a los médicos en la toma de decisiones, por ejemplo, para anticipar nuestra posible respuesta a ciertos medicamentos o predecir con mayor exactitud los posibles resultados o complicaciones de una intervención quirúrgica antes de realizarla.

Obviamente, queda un largo recorrido para que las numerosas líneas de investigación que intentan esclarecer las complejas relaciones del microbioma con nuestro organismo se conviertan en mejores opciones de diagnóstico y abordajes terapéuticos. Antes es imprescindible entender bien las dinámicas que afectan al microbioma en la salud y la enfermedad, definir biomarcadores relacionados con la microbiota, que permitan estratificar pacientes en distintos grupos, y diseñar estrategias apropiadas para la manipulación de esas comunidades de microorganismos que puedan tener un beneficio terapéutico para el paciente.



El mindfulness en la salud y el bienestar



Begoña Mellado

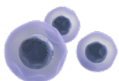
Oncóloga Médica. Hospital Clínic. Barcelona Instructora de MBSR. Directora del programa ONCOR. Mindfulness para pacientes oncológicos. Hospital Clínic. Barcelona. Co-directora del Postgrado de Mindfulness en la Salud y el Bienestar. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona

Estás teniendo un buen fin de semana, ya es domingo por la tarde y estás en el sofá. ¿Cómo te sientes?, ¿tranquilo, relajado?... O, tal vez, tu nivel de insatisfacción se va incrementando por momentos a medida que tu mente, sin que te lo propongas, está planificando

lo que harás el lunes, o añorando lo que hiciste el sábado, atrapado en esos pensamientos, mientras tu cuerpo experimenta la tensión de esa situación estresante que no está ocurriendo en ese momento. Ese es el estado natural de nuestra mente, siempre el movimiento, del pasado al futuro o a la ensoñación; que nos aleja de lo que ocurre en nuestra vida en cada momento y que es fuente de insatisfacción. Mientras que cuanto más presente estamos en aquello que hacemos, mayor es nuestro nivel de bienestar (A.Killingsworth, D.T. Gilbert, *Science* 2010).

La vida está ocurriendo en el momento presente. Con *mindfulness* podemos conectar con la experiencia directa de la misma, tanto internamente (sensaciones, pensamientos y emociones) como externamente. La palabra *mindfulness* es la traducción al inglés de la palabra en pali *sati*, traducido en castellano como atención plena o plena consciencia. El biólogo norteamericano, creador del programa de Reducción de Estrés basado en Mindfulness (MBSR), Jon Kabat Zinn, lo define como “la consciencia que surge al prestar atención, de manera intencionada, momento a momento, sin juzgar, como si nos fuera la vida”. Con el *mindfulness* podemos identificar aquellas reacciones que nos resultan dañinas y, también, discriminar y decidir libremente cultivar aquello que es beneficioso.

De manera innata todos tenemos esta capacidad de llevar consciencia a nuestra vida, pero probablemente necesitemos recordarla y ejercitarla. El *mindfulness* es una acción, una práctica, que requiere entrenamiento y perseverancia. Existen múltiples programas psicoeducativos (intervenciones basadas en *mindfulness*) que pueden entrenar nuestra mente en la práctica del *mindfulness*. Estos programas adaptan y recontextualizan (en un contexto laico) prácticas de origen budista como la meditación o el yoga. Ade-



más, son programas estandarizados, lo que ha permitido investigar sus efectos desde un punto de vista científico. Entre ellos, el MBSR, que se aplicó por primera vez en el contexto clínico en personas afectas de enfermedades crónicas, con síntomas de difícil control, en 1979. Desde entonces millares de personas de todo el mundo, que han participado en programas y múltiples estudios, han mostrado sus efectos beneficiosos en distintos ámbitos de la salud física y mental.

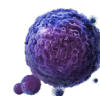
¿Por qué el mindfulness puede tener efectos beneficiosos?

La ciencia del mindfulness es reciente. A finales del siglo xx científicos y budistas iniciaron el Programa Shamata (<https://shamathaproject.org/>) para estudiar los efectos de la meditación en el organismo, del cual surgieron múltiples publicaciones. En los últimos años la evidencia científica ha aumentado de manera exponencial. La práctica del mindfulness modifica diferentes áreas cerebrales relacionadas con la regulación emocional, conciencia del yo, empatía, resiliencia. También regula el sistema nervioso autónomo y disminuye los niveles de cortisol (reducción de la respuesta de estrés), mejora la respuesta inmune, reduce parámetros inflamatorios o aumenta la actividad de la telomerasa, induce cambios epigenéticos, entre otros.

En el ámbito de la salud mental, mejora la depresión y la ansiedad. En concreto, el programa MBCT (terapia cognitiva basada en *mindfulness*) reduce el riesgo de recurrencia en personas con depresión (Creswell DJ, *Annu. Rev. Psychol.* 2017) y el MBSR ha demostrado, en un estudio aleatorizado, ser igual de eficaz, pero con menos efectos secundarios, que el tratamiento farmacológico de la ansiedad (Hoge AE et al, *JAMA Psychiatry* 2022). En otros ámbitos de la salud y el bienestar, ha mostrado muchos efectos beneficiosos, como en el embarazo o la menopausia. Así como en enfermedades como dolor crónico, fibromialgia, hipertensión arterial, psoriasis o síntomas físicos y emocionales de personas con cáncer. (<https://newsinhealth.nih.gov/2021/06/mindfulness-your-health>).

Los programas o intervenciones basadas en *mindfulness* han mostrado ser seguros, pero algunas personas pueden no ser buenas candidatas o no estar en el momento adecuado para participar por riesgo a presentar efectos indeseables. Por ello, es importante que la impartición de los mismos se haga por profesionales adecuadamente preparados.

**La vida está ocurriendo
en el momento presente.
Con *mindfulness*
podemos conectar con la
experiencia directa de la
misma, tanto interna como
externamente**



Tabaco, alcohol y cáncer oral: lecciones aprendidas desde una enfermedad rara



Dr. Jordi Surrallés

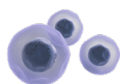
Director Científic IIB Sant Pau. Catedràtic de Genètica UAB
Professor ICREA Acadèmia, UAB. IP Grup CIBERER/ IP
Grup Recerca IIB Sant Pau, Barcelona

Todos sabemos que fumar y beber alcohol mata. En concreto, conocemos bien que uno de los principales factores de riesgo de cáncer oral es el consumo continuado de tabaco y alcohol. El tabaco y el alcohol por separado ya son factores de riesgo, pero la combinación de ambos multiplica exponencialmente el riesgo.

Un estudio internacional, en el que han participado investigadores del Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau), ha identificado el mecanismo que explica por qué fumar y beber aumentan el riesgo de este tipo de cáncer en la población general. Para ello, han estudiado una enfermedad rara, la anemia de Fanconi, que se caracteriza por tener 700 veces más riesgo de desarrollar este tipo de tumores.

Los resultados, que ha publicado la prestigiosa revista *Nature*¹, muestran que el alcohol y el tabaco generan una enorme cantidad de aldehídos, unas sustancias químicas que dañan el ADN. El exceso de daño genético satura la capacidad de reparación de lesiones en el ADN de nuestras células bucales, lo que conduce al acúmulo de aberraciones cromosómicas y, en consecuencia, al cáncer.

Las células bucales están expuestas a diferentes agresiones del entorno que pueden causar daños en el ADN, por lo que necesitan reparación constante. Las personas que nacen con anemia de Fanconi no tienen funcional uno de estos sistemas de reparación, por lo que los pacientes suelen sufrir malformaciones congénitas, fallo de médula ósea y también un riesgo muy elevado de desarrollar tumores de cabeza y cuello a edades muy jóvenes. En la población general, estos tumores se diagnostican a los 60-70 años, pero en pacientes con anemia de Fanconi suelen aparecer a los 20-30 años. Se trata de una enfermedad



muy rara, con una incidencia de entre 1 y 5 nacimientos por cada millón de habitantes. En España viven actualmente aproximadamente unos 200 pacientes. Se puede encontrar más información sobre esta enfermedad en la página web de la Fundación Anemia de Fanconi (<https://anemiadefanconi.org/>)

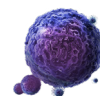
En este estudio, los investigadores han secuenciado todo el genoma y analizado las firmas genéticas de tumores de pacientes con anemia de Fanconi y las han comparado con datos genéticos de cientos de tumores esporádicos disponibles en bases de datos públicos. Así han podido comprobar que la firma mutacional es muy similar en ambos tumores lo que indica un mecanismo común. Por tanto, beber y fumar someten al cuerpo a un exceso de aldehídos y las células se exponen a una mayor cantidad de daño del que pueden reparar.

Con estos resultados, se plantean nuevos retos de futuro, como podrían ser encontrar fármacos que incidan en el mecanismo de reparación del daño causado por los aldehídos. Otra opción es manipular el proceso para que no se acumule esta sustancia dañina en el organismo para intentar retrasar, o aún mejor, evitar, la aparición de estos tumores, tanto en los pacientes con anemia de Fanconi como en la población general. En este sentido, el IIB Sant Pau ha desarrollado un biomarcador de daño cromosómico en células bucales para investigar fármacos que puedan reducir o evitar el daño genético. Este biomarcador ha sido muy bien recibido por la comunidad internacional, por lo que el IIB Sant Pau ya lo está aplicando en dos ensayos clínicos liderados por hospitales de Boston y Cincinnati, en Estados Unidos.

La cohorte española de anemia de Fanconi con cáncer oral tiene una media de edad muy joven y una supervivencia promedio muy pobre. Esto se debe a que los pacientes, al no reparar el ADN, no toleran las terapias convencionales administradas en la población general (quimio / radioterapia) debido a una toxicidad excesiva, predominantemente a nivel de médula ósea. El único tratamiento disponible actualmente es la resección quirúrgica del tumor, tanto al diagnóstico como en la recaída, muchas veces con cirugías muy mutilantes, lo que incide negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente no hay ningún ensayo clínico en marcha para tratar específicamente a esta población. Gracias a la investigación preclínica llevada a cabo por el mismo equipo de investigadores del IIB Sant Pau, se encontró un fármaco antitumoral, el afatinib, actualmente aprobado para tratar cáncer de pulmón avanzado en población general, como una alternativa terapéutica muy prometedora para tratar los tumores orales en pacientes con anemia de Fanconi.

**Todos sabemos que fumar y
beber alcohol mata**



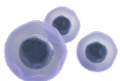
Gracias a este trabajo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) concedió al afatinib la designación de medicamento huérfano para tratar el cáncer oral en pacientes con anemia de Fanconi, un hito nunca antes alcanzado en esta rara enfermedad. La diana terapéutica del afatinib es EGFR y el estudio genómico de los tumores, anteriormente citado, demuestra que los tumores de pacientes Fanconi tienen muchas copias y altos niveles de expresión de EGFR.

El IIB Sant Pau ya está trabajando para iniciar, a lo largo de 2023, un ensayo clínico académico para comprobar si afatinib pueda evitar el crecimiento y progresión de estos tumores. El diseño del ensayo clínico es una fase Ib/II, para ver seguridad y eficacia del nuevo tratamiento, con reclutamiento de pacientes españoles y alemanes con tumores no operables o metastásicos. Este ensayo tiene el objetivo de comprobar por primera vez la eficacia y la seguridad del afatinib en pacientes anemia de Fanconi con cáncer oral y así obtener, a medio plazo, la aprobación de medicamento huérfano por parte de las agencias reguladoras.

Artículos de referencia

1Webster ALH, Sanders MA, Patel K, et al., *Genomic signature of Fanconi anaemia DNA repair pathway deficiency in cancer. Nature. 2022 Dec;612(7940):495-502.*

2Montanuy H, Martínez-Barriocanal Á, Antonio Casado J, et al. *Gefitinib and Afatinib Show Potential Efficacy for Fanconi Anemia-Related Head and Neck Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Jun 15;26(12):3044-3057.*



Una dinámica más racional en nuestra sanidad. Los modelos clásicos contienen tesoros que no debemos dejar escapar. Mejorar, optimizar y actualizar



Dr. José Luis Pomar

Profesor de Cirugía
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares
Hospital Clínic & Universitat de Barcelona

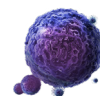
Nadie dudará de que el llamado modelo español de formación, organización y resultados del trasplante de órganos ha sido, en los últimos cuarenta años, un permanente y universal dechado de alabanzas. La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y determinadas agencias comunitarias, especialmente la catalana OCATT —pionera en muchas de las normativas y avanzada en su visión de futuro—, propusieron un sistema de desarrollo progresivo de

programas de trasplante de órganos de manera reglada, no siempre al gusto de todos, como podía ser de esperar, pero eficaz y bastante, o al menos y salvo alguna que otra injerencia política local, equitativo.

Cierto que algunas grandes capitales pueden tener algún programa en exceso, pero la marcha atrás es siempre difícil además de generalmente, desde el punto de vista económico, muy ineficiente para las instituciones.

Buscar soluciones es, entre otros, el rol por el que se paga a los gestores de la Administración en el campo de la salud y, en consecuencia, de su inteligencia y buena voluntad, depende del éxito de sus acciones. Y se puede. Está demostrado desde los tiempos de Bismarck. Baste ver las diferencias en algunos resultados entre comunidades autónomas.

La dinámica a la que los avances en la Medicina obligan hace que, periódicamente, sea preciso revisar políticas sanitarias y formas de trabajar que pueden quedar obsoletas, ineficaces o de dudosa eficiencia. Pero estos cambios deben ser razonados, calibrados y valorados desde diferentes puntos de vista, no solo



de rentabilidad financiera, ni tan siquiera por exigencia de los propios profesionales -en ocasiones contrapuestas a un resultado de excelencia- sino basados en la experiencia de otros colectivos sociales similares a los de nuestro entorno sin el deslumbramiento de otros, habitualmente alejados tanto geográficamente como en su tratamiento económico como podría ser el norteamericano.

Baste citar que, en los EE. UU., el gasto sanitario supone el 16 % del PIB de su población. En Madrid, ese porcentaje es del 3.7 % según cifras de la Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública y de CCOO, lo que puede tener un cierto porcentaje de error, pero no enorme. Por el contrario, la expectativa de vida en los países norteamericanos es de 77,3 años (80-74) y la de Madrid de 84,64 años (87-82, según sexo). Pocos analizan con precisión el porqué de esa diferencia de gasto, recursos y supuesta excelencia entre esas dos poblaciones más allá de la dieta.

¿Que nuestra sanidad tiene déficits imperdonables?

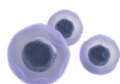
Sin duda. Las esperas y falta de recursos en primaria son inaceptables, la de los especialistas, indignantes y las quirúrgicas, absolutamente inhumanas. Dudo que quienes gestionan esas listas no utilicen sus contactos y atajos para cuando de ellos o de un familiar se refiere. A un paciente al que se diagnostica una enfermedad cardiaca y precisa de intervención quirúrgica (del griego Kyros, con las manos) el alma le cae a los pies. Como al del cáncer o de un ictus. Que no tengas un/a médico de referencia claro y con empatía es lo frecuente. Se ha convertido en la medicina pública en un rara avis. Que te vea el residente. Que no te digan cuando te operarán ni quien. Que siempre sea un/a médico diferente quien te recibe...¡¡¡¡Pasen 6 meses esperando y llegue un mail repentinamente...mañana se opera!!!! A las seis al hospital.

¿Qué me harán, tiene la intervención riesgo de muerte, de discapacidad alguna?

La medicina privada, habitualmente, cuida mejor algo tan importante aun a costa de menor nivel terapéutico en determinadas prestaciones de complejidad.

El tan sobado en los últimos meses colapso de las urgencias hospitalarias, que ocurre tanto aquí como en EE. UU. o en China, algo de sobras previsible cuando de procesos estacionarios se refiere, ha irritado a los pacientes para regocijo de algunos políticos descerebrados. Argumentos como falta de camas, de enfermeras o de dinero en un país con más facultades de Medicina y Enfermería que ninguno, con un índice de camas global relativamente adecuado, no me entran en la cabeza. Que se van 18 000 profesionales a

Nadie dudará de que el llamado modelo español de formación, organización y resultados del trasplante de órganos ha sido, en los últimos cuarenta años, un permanente y universal dechado de alabanzas



otros países tras formarles durante casi una década o más....¿Es sólo por los mejores salarios? Hay muchas más cosas que a un médico le estimularían a permanecer en su país o a volver cuando han visto lo que hay fuera. Las circunstancias de cada uno son muy variables. No es sólo dinero despilfarrado en inútiles faustos y mala organización lo que solivianta a muchos...

Pocas veces se trata al paciente como a un semejante. La actual deshumanización en el trato es creciente y preocupante. Y no sólo aquí, en España. No somos pioneros en eso. Pero ese es otro tema del que quienes hemos formado médicos en los últimos años nos sentimos, en cierta forma, culpables por no hacerles ver el valor inmenso de esa relación médico-enfermo.

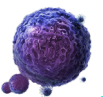


Imagen molecular en investigación oncológica: la importancia de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET)



Francisca Mulero

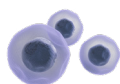
Unidad de Imagen Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

La imagen molecular es un campo de rápido crecimiento en investigación biomédica y en la clínica. Se agrupan bajo esta denominación un abanico de tecnologías que permiten la visualización y caracterización biológica de moléculas, células y tejidos en organismos vivos, con el potencial de revolucionar nuestra comprensión de la enfermedad y mejorar el diagnóstico y tratamiento de una amplia gama de condiciones médicas.

Las principales técnicas de imagen molecular son la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la imagen óptica (IO). mediante estas técnicas conseguimos crear imágenes detalladas de la estructura molecular y celular del cuerpo, y en algunos casos se utilizan para identificar la ubicación y concentración de moléculas específicas, como proteínas, enzimas y receptores.

La imagen PET es una de las herramientas más potentes de imagen molecular hoy en día. Se utiliza para examinar el metabolismo y los procesos bioquímicos del cuerpo y sus principales aplicaciones son en el diagnóstico y control de enfermedades y afecciones como el cáncer, las enfermedades cardíacas y los trastornos neurológicos.

Esta técnica se basa en la utilización de isótopos radioactivos que emiten positrones (partículas subatómicas con la misma masa que un electrón, pero con carga positiva). Cada uno de estos positrones emitidos se aniquila al colisionar con un electrón del medio circundante y como resultado se producen dos fotones que se emiten en la misma dirección pero en sentidos opuestos. Estos fotones son detectados por un



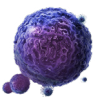
anillo en las 3 dimensiones del espacio, que permite localizar con precisión la fuente de emisión de cada positrón, transformando esta información en imágenes.

Una de las principales ventajas de las imágenes PET es que pueden proporcionar una imagen más precisa de los procesos de la enfermedad que las técnicas de imagen tradicionales. Esto se debe a que con la PET se pueden detectar procesos biológicos que no son visibles en radiografías o tomografías computarizadas. Las imágenes PET también tienen la capacidad de detectar lesiones muy pequeñas, que pueden no ser visibles con otras técnicas de imágenes, siendo una de las técnicas de imagen más sensibles disponibles actualmente.

Con la PET se obtienen imágenes tridimensionales de las actividades bioquímicas y metabólicas del organismo, a diferencia de otras técnicas de imagen como los rayos X o las tomografías computarizadas, que producen imágenes únicamente de la anatomía. La imagen PET detecta la presencia de trazadores o marcadores radiactivos, que luego se visualizan y analizan, y cuya distribución en el cuerpo podemos cuantificar. Estos marcadores se inyectan vía intravenosa y son atraídos a lugares concretos, por ejemplo, aquellas zonas con actividad metabólica elevada (como son los tumores) en el caso de la glucosa marcada (18F-FDG), o en las que se expresan receptores específicos. Cuando se detectan estos marcadores, se crea un mapa de la actividad de los mismos en el organismo, que se puede utilizar para identificar áreas de enfermedad o anormalidad. También se pueden marcar otros tipos de moléculas que nos indicarán, por ejemplo, los niveles de oxígeno en un tumor o la presencia de diferentes sustancias que el tumor utiliza para su crecimiento.

La imagen molecular es un campo de rápido crecimiento en investigación biomédica y en la clínica

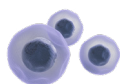
Además de utilizarse de forma habitual en el ámbito clínico para el diagnóstico y seguimiento de varias enfermedades, particularmente en oncología, existe un amplio rango de aplicaciones de la PET en experimentación preclínica, utilizando modelos animales. Una de sus mayores aportaciones en investigación es la reducción del número de sujetos experimentales a estudiar, al permitir analizar el mismo animal a lo largo del tiempo, con el consiguiente ahorro de costes en los experimentos y un impacto positivo desde un punto de vista bioético. Se incrementa además la potencia estadística de los datos obtenidos, ya que se puede comparar un sujeto consigo mismo a lo largo del tiempo, sin necesidad de sacrificarlo para obtener el resultado, siendo la imagen PET una de las herramientas más útiles en estudios longitudinales.



Otra aplicación importante de la PET es en el desarrollo de fármacos. Al visualizar la distribución y la actividad de moléculas específicas en el cuerpo, los investigadores pueden comprender mejor cómo funciona un medicamento e identificar los posibles efectos secundarios por su depósito en órganos concretos. Esto puede conducir al desarrollo de terapias más efectivas y dirigidas frente a un tipo específico de cáncer, por ejemplo.

La principal desventaja de las imágenes PET es su elevado coste. Esta tecnología suelen ser más costosa que las técnicas de imágenes tradicionales, lo que puede limitar su disponibilidad. El acceso a determinados marcadores PET es otro factor limitante, ya que los isótopos que emiten positrones suelen tener una vida media muy corta y hay que generarlos en ciclotrones, aceleradores de partículas que son instalaciones complejas que no siempre están próximos a los centros de investigación.

En conclusión, la imagen molecular es una herramienta poderosa que tiene el potencial de revolucionar nuestra comprensión de las enfermedades y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de una amplia gama de afecciones médicas. Con la investigación y el desarrollo continuos, la imagen molecular y en concreto la PET se ha convertido en una herramienta cada vez más importante para mejorar la atención al paciente y hacer avanzar la investigación biomédica.



El conocimiento de las relaciones de consanguineidad prehistóricas



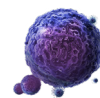
Grupo de Investigación en Arqueoecología Social Mediterránea de la Universitat Autònoma de Barcelona (ASOME-UAB)

Eva Cedrán Beltrán, Vicente Llull,
Rafael Micó, Camila Oliart,
Cristina Rihuete Herrada y
Miguel Valério

Las sociedades humanas muestran una impresionante variedad organizativa. Tanta, que ninguna puede explicarse aludiendo a una supuesta naturaleza humana ni a un hipotético sentido común. Ello no supone abandonarnos al relativismo ni claudicar ante la imposibilidad de conocer, sino que estimula nuevas líneas de razonamiento e investigación. Si este reto es mayúsculo cuando se trata de entender la diversidad actual, imagínese la dificultad de afrontarlo para sociedades que desaparecieron hace miles de años. Este es el desafío que asume la arqueología prehistórica.

Todas las sociedades producen cosas (alimentos, edificios, útiles e ideas) y personas. En los últimos milenios, la humanidad se ha aplicado a ello con tanta intensidad que actualmente amenaza con desbordar la capacidad del planeta. La producción de sujetos incluye la reproducción biológica y la socialización, y es básica para comprender la historia humana. El cuerpo de las mujeres es, al menos hasta el momento, el medio indispensable en la gestación y el parto. Ahora bien, las subsiguientes crianza y educación involucran no solo a las madres, sino a muchas otras personas: ¿quiénes alimentarán, cuidarán y formarán a las criaturas?, ¿dónde tendrá lugar todo ello?, ¿con qué medios? y, finalmente, ¿qué lugar social y en sentido literal, geográfico, ocuparán los nuevos individuos?

Seleccionar quiénes se ocuparán de producir sujetos sociales obedece a criterios diversos: algunas de las personas implicadas pueden tener vínculos consanguíneos, mientras que otras, no; algunas se dedicarán con ahínco y otras de forma laxa y ocasional; además, podrán o no compaginar su labor con otras activida-



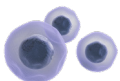
des económicas y políticas. Dichos criterios suelen tomar la forma de normas de “parentesco”. No es fácil definir este concepto. Retengamos aquí que se halla en una compleja encrucijada entre relación biológica y alianza política. Uno de estos dos componentes, el biológico, comienza a estar a nuestro alcance gracias a la colaboración entre arqueología y arqueogenética.

Una de las investigaciones más amplias sobre normas de parentesco prehistóricas ha tenido como protagonista el yacimiento de La Almoloya (Pliego, Murcia). Los trabajos desarrollados desde 2013 por el Grupo de Investigación en Arqueoecología Social Mediterránea de la Universitat Autònoma de Barcelona (ASO-ME-UAB) han desvelado un asentamiento datado hace unos 4000 años, en los inicios de la Edad del Bronce, perteneciente a la llamada sociedad de El Argar, una de las primeras civilizaciones de Europa. Además de una compleja trama urbana, los descubrimientos incluyen más de un centenar de tumbas, individuales o dobles, situadas bajo el suelo de los edificios y datadas entre los años 2000 y 1550 antes de nuestra era. El estudio osteológico ha identificado decenas de mujeres, hombres y criaturas, acompañados por ofrendas de diversa calidad y cantidad, como corresponde a una sociedad con agudas disimetrías económicas y políticas.

La colaboración con el Instituto Max Planck de Antropología evolutiva (Alemania) ha permitido recuperar material genético mitocondrial y nuclear (en este caso, polimorfismos de nucleótido único) de 68 individuos enterrados en La Almoloya. Ningún otro yacimiento prehistórico cuenta con tantos resultados, un logro analítico aun mayor porque las altas temperaturas de los ecosistemas mediterráneos dificultan sobremanera la recuperación de ADN antiguo. El análisis estadístico de los datos genéticos ha revelado 13 relaciones biológicas de primer grado (madre/padre-hijo/hija; hermana-hermano de mismos progenitores) y 10 de segundo (medio hermanas-hermanos; abuelo/abuela-nieto/nieta; tío/tía-sobrino/sobrina; primos-primas carnales). La contextualización de estos resultados según el sexo y la edad de cada individuo y su localización en sepulturas concretas ha permitido extraer conclusiones de orden social.

Una de las más interesantes se deriva de que ninguna mujer adulta presenta lazos consanguíneos de primer o segundo grado con otra mujer adulta. Los únicos vínculos entre individuos femeninos se dan entre madres e hijas, cuando estas fallecieron siendo niñas. De ello se infiere que las mujeres nacidas en La Almoloya abandonaban el asentamiento probablemente en su adolescencia o juventud, mientras que mujeres nacidas en otros lugares se establecían aquí a esa edad. La antropología suele usar la expresión

Las sociedades humanas muestran una impresionante variedad organizativa



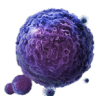
“exogamia femenina” cuando las mujeres dejan el lugar donde crecieron para residir en el de su pareja. En este sentido, hemos constatado que, efectivamente, algunas de estas mujeres tuvieron descendencia con hombres nacidos en La Almoloya y que ambos fueron enterrados en la misma tumba. Sin embargo, el cambio de residencia entre la población femenina no tuvo por qué obedecer exclusivamente a propósitos matrimoniales, sino que caben otras razones políticas y laborales para explicar la movilidad generalizada de las mujeres.

La situación entre los hombres es distinta, ya que se han documentado algunas secuencias consanguíneas de primer grado a lo largo de varias generaciones (padre e hijo adulto, a su vez padre de otro hijo adulto, etc.). La antropología usa “patrilocalidad” o “virilocalidad” para designar esta clase de continuidad residencial masculina. Ahora bien, conviene tener presente que no hemos identificado hermanos adultos, que una parte importante de los hombres carecía de vínculos genéticos con otros individuos y que, además, el número de varones inhumados es muy inferior al de mujeres. Así pues, parece que la patrilocalidad no regía para todos los hombres nacidos en La Almoloya, sino que una parte de estos se trasladó a otros lugares (lo mismo que las mujeres), mientras que algunos llegaron por diversos motivos y acabaron recibiendo sepultura aquí.

Otra diferencia entre los sexos reside en que todos los medio hermanos identificados, niñas o niños, lo fueron por parte de padre (mismo padre, distintas madres). Ello es compatible con prácticas de poligamia o de monogamia en serie, hipótesis alternativas que futuras investigaciones habrán de contrastar.

En resumen, el estudio ha mostrado que ciertas pautas de residencia tenían muy en cuenta el sexo y la proximidad biológica estrecha (parentesco de primer grado) entre individuos. Sin embargo, para entender las relaciones sociales en su conjunto es necesario incluir las complejas relaciones de poder y desigualdad a escala territorial.

Esta investigación, recientemente publicada, pone de manifiesto el potencial de la arqueología y de la genética para conocer aspectos inéditos de las sociedades del pasado más remoto.



El camino de la inteligencia artificial (IA) en imagen médica



Dr. José Ferrer Rebolleda

Médico Nuclear
Director Médico-Asistencial Ascires

¿Cuántas veces en el cine hemos visto cómo la inteligencia artificial se apoderaba del planeta? ¿Estamos cerca de que Skynet tome el mando? ¿Podrá una eventual Federación de Comercio y sus droides dominar la galaxia?

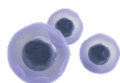
Si bien es evidente que esos argumentos pertenecen, todavía al menos, al campo de la ficción, la sanidad y los procesos sanitarios

se han visto gratamente sorprendidos por las inmensas posibilidades que la inteligencia artificial (IA) nos puede ofrecer.

En radiodiagnóstico y medicina nuclear las aplicaciones, en continuo desarrollo, abarcan la etapa previa a la realización de las pruebas, la realización e informado de las mismas, y llegan incluso, a la toma de decisiones terapéuticas ligadas al resultado.

La IA es capaz de ordenar los pacientes para su citación en función de la posibilidad de padecer una determinada patología y permite establecer criterios de priorización del orden de lectura de resultados con algoritmos de triaje que, tras estudiar las imágenes de cada paciente, proponen a los médicos qué pacientes ver en primer lugar.

Con IA podemos simplificar y automatizar los procesos de realización de pruebas de diagnóstico avanzado como las resonancias o las PET, minimizando a la vez el periodo de aprendizaje de los operadores de los equipos. Además, permite que el propio equipo médico sea capaz de detectar y entender dónde está un determinado órgano, adaptando su protocolo, optimizando la duración de la adquisición de las imágenes y, en aquellos casos donde se usa radiación ionizante, reduciendo la dosis. Es posible integrar en

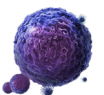


las máquinas algoritmos de IA de evaluación de la calidad para mejorar las imágenes obtenidas y reducir la necesidad de repetir estudios.

Los sistemas de predicción de textos o de reconocimiento de voz, ya presentes en nuestros teléfonos, son aplicables a la redacción del informe médico, reduciendo el tiempo necesario y sustituyendo un texto plano por un modelo explotable para bases de datos, tan necesarias para la investigación. Existen soluciones informáticas basadas en IA que proporcionan un diagnóstico asistido en mamografía (para detectar posibles tumores), en radiografías (para detectar lesiones óseas, pulmonares, etc.), e incluso en técnicas de imagen más avanzadas como la tomografía computarizada (TC), las resonancias magnéticas (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET) y que ofrecen una primera aproximación diagnóstica al médico nada más ponerse a trabajar con las imágenes. En otros casos los sistemas de IA agilizan el procedimiento de informado al proporcionar mediciones de estructuras (ángulos, tamaños, etc.), y la segmentación de tejidos que es útil tanto en imagen (en hígado, próstata, cerebro, etc.), como esencial en otras especialidades, como la oncología radioterápica donde permite distinguir los tejidos a tratar de aquellos órganos que se deben proteger. Podemos incluso llegar a la esencia de la imagen y realzar sus diferencias hasta hacerlas apreciables al ojo humano, concepto englobado dentro del término radiómica. Es factible también comparar los resultados cuantitativos de nuestro paciente con bases de datos de pacientes normales, automatizando procesos, haciendo las técnicas diagnósticas más reproducibles, facilitando la formación de profesionales, y democratizando el acceso a la tecnología. Podemos incluso sustituir la segunda lectura de algunas pruebas (por ejemplo, la mamografía de *screening*) por un lector de IA, con tasas de detección de enfermedad comparables a la valoración humana.

En los próximos años seguiremos viendo importantes avances en este campo, especialmente una necesaria estandarización

La IA en Imagen debe estar integrada en la IA clínica. Los resultados de las pruebas de imagen deben combinarse en tiempo real y en un lenguaje informático legible, con otras especialidades como Análisis clínicos, Anatomía patológica, y con los datos de especialidades clínicas y quirúrgicas, de manera que el sistema se enriquezca con la información del paciente desde diferentes puntos de vista y, de ese modo, pueda aportar más ayuda. Los resultados obtenidos y las evoluciones clínicas de los pacientes retroalimentarán el sistema mejorándolo de forma continuada. Ya existen experiencias asistenciales con *deep learning* y la creación de sistemas de soporte a la decisión terapéutica, que son capaces de recomendarnos inicialmente qué técnica diagnóstica es la más apropiada y posteriormente indicarnos cuál es el mejor



tratamiento disponible para nuestros pacientes en cada momento, en base a los resultados diagnósticos obtenidos, así como establecer su pronóstico.

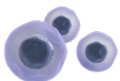
Punto aparte es el almacenamiento y tratamiento de los datos obtenidos, que debe respetar la normativa jurídica de protección de datos vigente y la necesaria colaboración público-privada pues el paciente es uno, independientemente de donde se realice su atención sanitaria. La incorporación ágil de la información de compañías farmacéuticas, como la obtenida en los ensayos clínicos, también debería estar incluida en el sistema clínico de IA.

Pese a tantas posibilidades, no hay que olvidar que los sistemas actuales de IA no son infalibles. Hay que ser igual de crítico con un sistema de IA que con un profesional en formación, descubrir sus puntos débiles y trabajarlos para mejorar con una docencia adecuada.

En los próximos años seguiremos viendo importantes avances en este campo, especialmente una necesaria estandarización. Al igual que en su día se unificaron los puertos de entrada en los ordenadores o los enchufes en los móviles, es preciso que los sistemas de IA hablen el mismo idioma. El debate jurídico de la seguridad del almacenamiento de datos utilizados por la IA, antes mencionado, también marcará el devenir de esta tecnología.

El desarrollo de la IA se hace finalmente necesario en una población cada vez más avejentada y en un mundo con escasez de profesionales sanitarios.

Personalmente no creo que se pueda sustituir con IA a los profesionales sanitarios, pero sí acompañarlos en el proceso diagnóstico y facilitarles su labor, como el segundo Terminator hizo con John Connor, R2D2 con Luke Skywalker, como hacen los navegadores de nuestros vehículos cuando nos sugieren vías alternativas si hay tráfico, o incluso como harán los futuros sistemas de conducción autónoma. Este es el camino.



Retos en enfermedades cardiovasculares

Dr. José Luis Pomar

Profesor de Cirugía
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares
Hospital Clínic & Universitat de Barcelona



Tratamiento de la cardiopatía isquémica

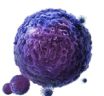
La medicina cardiovascular dio un vuelco muy significativo el 9 de mayo de 1967 cuando un médico argentino que trabajaba en la Cleveland Clinic, René Favaloro, realizó una intervención quirúrgica que se convirtió en la más utilizada a nivel mundial, el *bypass coronario*. A pesar de su excelente resultado el injerto de safena degeneró en ateromatosis. La utilización de la arteria mamaria interna permitió obtener una permeabilidad superior al 90 % a los 15 años. Pero a finales de los 70 se empezó a dilatar estenosis y

estrecheces vasculares y nació la angioplastia seguida del desarrollo de los "stents" que permiten evitar las re-estenosis. Esto ha permitido tratar a muchos pacientes y cambiar los roles de los profesionales involucrados que se integran en *heart team* con funciones multidisciplinares.

Tratamiento de las cardiopatías congénitas y valvulares

Tras la irrupción de la angioplastia, las valvulopatías casi se olvidaron. Pero los intentos de Alain Cribier implantando la primera bioprótesis percutánea con éxito, supusieron hace casi veinte años, un segundo toque de alarma a la cirugía, bien asentada en perfeccionar la reparación de las válvulas y en su sustitución tan sólo cuando eso no era factible. Técnicas como el implante de válvulas percutáneas se han convertido en una alternativa real no sólo para quienes no pueden acceder a la cirugía sino para muchos otros, muy especialmente desde que se observara la factibilidad de poner un segundo sustituto en el interior del primero si este fallara. Lo que se ha venido en llamar, ViV, del inglés *valve in valve*, lo que adicionalmente permitiría de la misma manera, restaurar la función de válvulas biológicas degeneradas (de una operación previa) sin tener que acceder a una segunda intervención quirúrgica.

Pero seríamos ciegos si no viéramos que los bioingenieros conjuntamente con los clínicos y cirujanos, llegarán a obtener válvulas percutáneas duraderas y más fáciles de implantar. Y más eficientes desde el



punto de vista económico-financiero. El volumen, los mejores materiales, los nuevos diseños y una más adecuada estrategia de *marketing*, harán el trabajo.

Actuaciones como la ablación por catéter y la oclusión de la orejuela en la fibrilación auricular, el cierre de defectos septales congénitos o adquiridos o a la reparación de aneurismas ventriculares y todo el abanico de posibilidades de la denominada cirugía endovascular en el tratamiento de las enfermedades de la aorta y de los vasos arteriales e incluso a la dilatación de vasos pulmonares en la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica para casos no quirúrgicos, hace que hoy, más que nunca, debamos ya ver toda esta patología dentro de un marco mucho más amplio: el de la medicina cardiovascular.

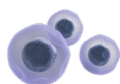
Retos en medicina cardiovascular

Los pacientes, además de más añosos y complejos, conocen mejor sus dolencias y las posibilidades de tratamiento. Exigen ser tratados de manera individual y no como promedio de un amplio número de enfermos de características similares. Y todo eso sin adentrarnos en un mundo como la genética, la biomecánica y otras muchas ciencias que cada día son más relevantes en el tratamiento de los pacientes con cardiopatías y que la mayoría de clínicos no dominan. Por una parte, necesitamos trabajar más en equipo, en un sistema transversal y menos vertical, con jerarquías variables y con objetivos claros y realizables. Que los resultados de todos los procedimientos médicos y quirúrgicos estarán en función del volumen, de la experiencia y la dedicación. Que las aspiraciones personales no deben sobreponerse al bien de la comunidad.

Al igual que no existen laboratorios de hemodinámica o intervencionismo en cada ciudad a pesar de los legítimos deseos de determinados profesionales, el abrir unidades de cirugía cardíaca para tan sólo justificar una práctica limitada de procedimientos quirúrgicos o apoyar la de otros percutáneos es un sinsentido. El mismo que formar de manera indiscriminada y en exceso cirujanos que jamás llegarán a obtener ni la formación necesaria ni la habilidad que permita resultados de excelencia. Las distancias entre núcleos urbanos se hacen cada vez más cortas y el transporte sanitario debiera facilitar los traslados en condiciones idóneas para los pacientes con cardiopatías agudas. En este sentido, querer es poder.

España cuenta con un excesivo número de servicios de cirugía cardiovascular y estos, realizan un número de procedimientos muy por debajo de los adecuados por unidad y por cirujano. Baste sólo una somera comparación con las cifras de la mayoría de países de la Comunidad Europea. Mientras en España ningún

La medicina cardiovascular dio un vuelco muy significativo el 9 de mayo de 1967 cuando René Favaloro, realizó una intervención quirúrgica que se convirtió en la más utilizada a nivel mundial, el *bypass coronario*



servicio de CCV alcanza las mil intervenciones a corazón abierto al año, cifras de cuatro y cinco mil son frecuentes en otros países y en ocasiones propiciadas por la fusión de servicios preexistentes.

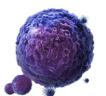
Un control de la proliferación de centros públicos, una mejor dotación de éstos y una incentivación de la calidad mediante volumen y compensación proporcional, es imprescindible si deseamos no quedar a la zaga de Europa. Se publica en nuestra especialidad poco, casi no se investiga nada y adicionalmente, el descontento profesional es manifiesto. Así no se puede seguir. La prensa destaca hitos ocasionales, pero no la ingente labor necesaria, y en ocasiones penurias, para llegar a estas noticias.

En trasplantes nos damos el lujo de ser líderes junto a los EE. UU., pero en la medicina cardiovascular tenemos, todavía, mucho que mejorar. Y es algo que obliga a todos, cardiólogos, cirujanos, neurólogos, anesthesiólogos o intensivistas, enfermería y administración, en este último caso tanto la que escribimos en minúsculas como la de mayúsculas. Los pacientes, que somos todos, lo necesitamos, lo exigimos... ya no sólo deseamos.

Microsoft asegura que extinguirá el cáncer usando la técnica de eliminar los virus informáticos. Google asegura que la muerte será vencida en el 2045 por los avances de Inteligencia Artificial que crecen de manera geométrica y sobrepasarán, en breve, la eficiencia del cerebro humano, hallando soluciones impensables a problemas que hoy consideramos insolubles. Incluso investigadores españoles como Juan Carlos Izpisua aseguran que la edad y el envejecimiento, no será un problema dentro de unos años. De verdad, ¿seremos incapaces de racionalizar la medicina cardiovascular aún sabiendo que es la que conlleva mayor mortalidad en el 2022 y una gran parte del gasto sanitario? No me lo quiero creer.

Abrir más centros sin optimizar lo que tenemos es irracional y quienes lo fomentan desde las administraciones debieran ser conscientes del grave daño que pueden hacer a la sociedad, sociedad que, esperamos, pueda, por fin, pedir explicaciones y exigir responsabilidades a quienes derrochan y gestionan de manera inadecuada los, por desgracia, limitados recursos en detrimento de lo que conocemos como buena práctica en medicina.

Y lo expresado en el área cardiovascular es extrapolable a casi todas las especialidades de la medicina. Las llamadas especialidades médico-quirúrgicas lo hicieron antaño (ORL, dermatología, oftalmología...). Las desarrolladas bajo otras premisas y asociadas en médicas o quirúrgicas necesitarán una transformación que creo inevitable y que tan sólo algunas instituciones sanitarias han propiciado. Y lo que es más importante, los cambios no se implementan de un día al otro y siempre son motivo de discordia. Impartir el modelo pudiera ser, en los más tempranos tiempos de la formación, la universidad, una manera de inculcar formas de trabajo más adecuadas encaminadas, sobre todo, al beneficio de la medicina y por definición, de los pacientes.



De ratones y genes en biomedicina ¡esos benditos roedores!



Sagrario Ortega Jiménez

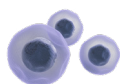
Unidad de Edición Genómica en Ratón
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, (CNIO)

Son una plaga cuando invaden nuestro hábitat, pero a estos roedores les debemos la mayor parte del conocimiento actual sobre cómo funcionan nuestros genes, cómo nos desarrollamos, envejecemos o enfermamos y cómo mejorar nuestra salud y nuestro bienestar. El ratón de laboratorio (*Mus musculus*) es un mamífero, como nosotros, de pequeño tamaño, relativamente fácil y económico de mantener, muy prolífico y con un tiempo de generación de sólo 3 meses. Compartimos con él el 99 % de nuestros genes.

Todo ello hace de él el modelo experimental por excelencia para estudios genéticos en Biomedicina. Gregor Mendel ya lo hubiera elegido en 1860, pero le prohibieron criar ratones en el monasterio, argumentando que no era sano para un monje convivir con criaturas que copulaban tan frecuentemente, teniéndose que conformar con estudiar los genes del guisante.

Genética clásica: de fenotipo a genotipo

La genética del ratón se remonta a comienzos del siglo xx cuando se demostró por primera vez la herencia mendeliana en mamíferos estudiando la transmisión de mutaciones que modifican el color y la textura del pelaje del ratón. En esta época se crearon las primeras cepas consanguíneas en el laboratorio, formadas cada una por animales genéticamente idénticos entre sí, esenciales para empezar a dibujar la primera cartografía de los cromosomas mediante la identificación de marcadores genéticos. Durante medio siglo, la genética de ratón estuvo dominada por dos temas principales centrados en el estudio del cáncer. El primero, encontrar los factores genéticos que determinan la susceptibilidad a los tumores trasplantados en los ratones, que condujo al descubrimiento del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), un conjunto de genes en el genoma de los vertebrados que codifican proteínas de la superficie celular esenciales para el sistema inmunitario adaptativo, encargado de identificar y destruir invasores extraños al organismo y responsable del rechazo de trasplantes entre individuos no compatibles. El segundo fue el encontrar la base genética de la diferente susceptibilidad a desarrollar tumores espontáneos que dio



lugar al descubrimiento de los retrovirus endógenos y su capacidad de inducir espontáneamente linfomas y carcinomas mamarios.

La modificación del genoma

En las dos últimas décadas del siglo pasado se produjo una revolución en la genética, impulsada por dos motores fundamentales. Por un lado, el proyecto genoma humano, que permitió conocer la lectura completa del genoma de varias especies, ratón y humano entre ellas. Por otro lado, el desarrollo de tecnología para modificar, por ingeniería genética, la línea germinal del ratón, es decir introducir modificaciones en sus genes, transmisibles por herencia mendeliana. La transgénesis o transferencia genética y, en especial, la modificación dirigida del genoma (en inglés, *gene targeting*), establecidas por primera vez en esta especie, hicieron posible lo que llamamos genética inversa, es decir, modificar los genes primero y estudiar las consecuencias fenotípicas de esta modificación después, interrogando directamente al genoma para encontrar respuesta a preguntas fundamentales en biología. Algunos consideran el desarrollo de estas tecnologías uno de los hitos científicos más importantes en la historia de la humanidad.

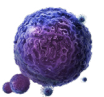
Cómo podemos modificar los genes del ratón

La transgénesis permite introducir material genético extraño de forma estable, pero al azar, en el genoma del ratón mediante la inyección de una solución que contiene ADN de una fuente elegida en el núcleo de un óvulo de ratón fertilizado. Los ratones transgénicos permiten estudiar la función de los genes por ganancia de función o sobreexposición de los mismos.

El *gene targeting*, unos años después, ofreció por primera vez la posibilidad de introducir modificaciones precisas y dirigidas en los genes del ratón explotando un proceso que se denomina recombinación homóloga del ADN. Se trata de un proceso ineficiente que no puede hacerse directamente en embriones, sino que requiere el uso de células madre embrionarias o células ES pluripotentes derivadas del embrión preimplantacional del ratón para introducir estas modificaciones en la línea germinal.

Más recientemente, ya en el siglo actual, las nuevas herramientas de edición genética basadas en los sistemas CRISPR/Cas bacterianos han facilitado enormemente la introducción de mutaciones dirigidas en los genes del ratón. Mientras el *gene targeting* es exclusivo del ratón, la edición genética por CRISPR/Cas es extensible a prácticamente cualquier especie animal o vegetal, abriendo un extenso repertorio de

Todo ello hace de él el modelo experimental por excelencia para estudios genéticos en Biomedicina



aplicaciones biomédicas y biotecnológicas que serían materia para otro artículo. Los científicos que desarrollaron el *gene targeting* en la última década del siglo pasado: Martin Evans, Mario Capecchi y Oliver Smithies y la edición genética por CRISPR/Cas ya en el siglo XXI: Jennifer Doudna y Emmanuel Charpentier obtuvieron el premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2007 y el de Química en 2012, respectivamente, por el impacto de sus logros en el avance del conocimiento.

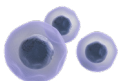
Además, disponemos de todo un arsenal de herramientas genéticas importadas de microorganismos, bacterias, levaduras, fagos, etc. incluido el mismo sistema CRISPR/Cas ya mencionado, que permiten hacer ingeniería genética de precisión *in vivo* en el ratón, introduciendo modificaciones genéticas de diseño y además ejercer el control sobre en qué momento de su desarrollo o en qué tejido específico se producen o manifiestan estas modificaciones. Esto permite estudiar en el adulto mutaciones que serían letales si estuvieran ya presentes durante el desarrollo embrionario pudiendo responder a preguntas más precisas sobre cómo funcionan los genes y generar modelos de enfermedad más relevantes para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Aplicaciones de los ratones modificados genéticamente

La modificación dirigida del genoma del ratón permite estudiar la función de los genes examinando las consecuencias que produce su eliminación. Los llamados ratones *knockout* para un determinado gen carecen de ese gen en particular, pero el resto de su genoma es normal. Su fenotipo proporciona información sobre los procesos para los que ese gen es esencial en el organismo completo.

Dada la relevancia de estos modelos, en 2006 se inició un proyecto a gran escala llamado "International Knockout Mouse Consortium" (IMKC), con financiación pública y con la participación de centros de investigación en Europa, Estados Unidos y Canadá para crear sistemáticamente knockouts en células ES de todos los genes que codifican proteínas, que son aproximadamente 23 000 en el ratón. Como resultado, en cinco años se crearon 17 000 knockouts en células ES. La continuación de esta iniciativa, el "International Mouse Phenotyping Consortium" (IMPC) se lanzó en 2011 y abarca actualmente 21 instituciones y 15 países en todo el mundo. Tiene como objetivo completar la generación de alelos knockout, en células ES o con tecnología CRISPR, así como proporcionar recursos para caracterizar fenotípicamente los modelos generados. Estas iniciativas han proporcionado conocimiento, herramientas e infraestructuras de las que se beneficia la comunidad científica y en última instancia la sociedad.

Pero no sólo es posible eliminar genes en el ratón. Es asimismo posible alterar su lectura de forma precisa generando lo que se llama ratones knockin. Las modificaciones pueden ser muy variadas según el objetivo. Es posible cambiar de forma precisa hasta 1 sola letra, elegida entre los 3 billones de letras que contiene el texto completo del genoma para reproducir variantes genéticas identificadas en genes humanos para estudiar su significado y su relación con determinadas enfermedades, o interrogar el papel a nivel de organismo completo de mutaciones funcionalmente relevantes. Asimismo, podemos insertar genes



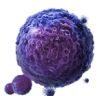
que codifican moléculas trazadoras de fácil detección por técnicas de imagen molecular como proteínas fluorescentes para estudiar en qué tejidos y cuándo se expresa un determinado gen. Es posible también “humanizar” el ratón reemplazando algunos de sus genes por los correspondientes genes humanos. Esto ha permitido, por ejemplo, crear modelos de ratón para estudiar la enfermedad COVID-19. El ratón es insensible a la infección por SARS-CoV2 porque contiene una versión del gen Ace2, esencial para la entrada del virus en la célula, diferente a la humana que no reconoce el virus SARS-CoV2. Su reemplazo por la variante humana o introducir copias extras del gen humano son estrategias utilizadas para hacer al ratón sensible a la infección.

Limitaciones

Aunque la mayoría de los genes tienen la misma función en el ratón y en los humanos, la eliminación o modificación de algunos de ellos puede tener resultados diferentes en ambas especies, debido a la diferente fisiología entre ambas que influye en el fenotipo resultante. Por ejemplo, mutaciones en el gen p53 están asociadas con más de la mitad de los cánceres humanos y, a menudo, conducen a tumores en un conjunto particular de tejidos. Sin embargo, cuando el gen p53 se elimina en ratones, los animales desarrollan fundamentalmente linfomas y mueren antes de que aparezcan otros tumores. Algo similar ocurre con el gen Rb cuya inactivación produce retinoblastoma en humanos y en el ratón da lugar a tumores en la hipófisis. En estos casos, los ratones knockout no representan un verdadero modelo de la enfermedad humana correspondiente, pero aun así proporcionan información muy relevante sobre cómo estos genes funcionan *in vivo* y de cómo se puede modular o modificar esta función con fines terapéuticos.

Conclusiones

Los ratones modificados genéticamente son uno de los recursos más poderosos disponibles actualmente en investigación biomédica. Del cáncer a los trastornos neurodegenerativos, de la obesidad a las enfermedades infecciosas, todas las ramas de la biomedicina se benefician de ellos. No sólo son cruciales para entender la función de nuestros genes, sino también las bases genéticas de nuestras enfermedades. Permiten crear modelos donde poder ensayar potenciales terapias, evaluando su toxicidad, especificidad y eficacia antes de los ensayos clínicos en pacientes, ahorrando a la sociedad tiempo y dinero y contribuyendo a mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. Consideraciones éticas sobre el uso de animales en experimentación han llevado a generar un cierto rechazo en nuestra sociedad hacia estos modelos. Sin duda, debemos dedicar recursos a explorar vías alternativas, pero hoy por hoy estos modelos siguen siendo imprescindibles para el avance de la investigación biomédica.



Abordaje del síndrome genitourinario en pacientes que han superado un cáncer hormonodependiente



Ana Isabel Montero Armengol

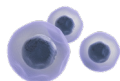
Facultativa especialista en ginecología y obstetricia
Unidad de Patología Ginecológica Benigna y Suelo Pélvico.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

El síndrome genitourinario es un conjunto de síntomas que afectan el tracto urinario y al área genital cuando hay una disminución de los niveles de las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona). Esta disminución se puede producir de manera fisiológica (menopausia) o como efecto secundario de algunos tratamientos. El síndrome genitourinario puede incluir síntomas de malestar vul-

vo-vaginal (sensación de picor, escozor, sangrado), síntomas urinarios (infecciones urinarias de repetición, urgencia y frecuencia urinaria) y síntomas de disfunción sexual como el dolor o la dificultad para el orgasmo. Estos síntomas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres afectando a su bienestar emocional.

Un cáncer hormono dependiente es un tipo de cáncer que necesita hormonas para crecer y propagarse. Los cánceres hormono dependientes son comunes en ciertos tipos de cáncer como el cáncer de mama. El tratamiento suele incluir terapia hormonal, que tiene como objetivo reducir los niveles hormonales. Y esta disminución hormonal suele tener una serie de efectos secundarios, uno de los más comunes es el síndrome genitourinario.

La vulva, la vagina y la uretra y el trígono vesical (tejido urogenital) tienen el mismo origen embriológico y son órganos hormono dependientes, por lo tanto, cuando hay una depleción hormonal se producen una serie de cambios como la disminución de los labios menores genitales, la fragilidad tisular, el estrechamiento de la vagina, la pérdida de lubricación, la pérdida de la elasticidad y la atrofia del urotelio. Como consecuencia de estos cambios, aparecen el conjunto de síntomas que conforma el síndrome genitourinario.



Existe una gran variabilidad de manifestaciones clínicas y de severidad de síntomas. Se estima que afecta a un 50 % de las mujeres menopaúsicas y a un 70 % de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. En pacientes premenopáusicas con cáncer hormono dependiente, al presentar un descenso hormonal súbito por la terapia hormonal, los síntomas suelen ser más severos. En estas mujeres las opciones de tratamiento son mucho más limitadas debido a la contraindicación del uso de terapia hormonal tanto sistémica como local (aplicación de estradiol vaginal). Al abordar este síndrome es importante tener en mente que se trata de una situación crónica con empeoramiento progresivo.

El tratamiento de este síndrome incluye:

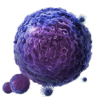
- Modificaciones del estilo de vida: ejercicio físico (no realizar ejercicio implica el doble de riesgo de presentar síntomas), mantener un peso saludable (la obesidad se asocia a mayor riesgo de presentar síntomas), mantener relaciones sexuales activas y evitar el uso de productos que no sean específicos para la zona genital, así como ropa interior de algodón.

- Uso de Hidratantes y Lubricantes tópicos: el uso de lubricantes preferiblemente con base de agua durante las relaciones sexuales y los hidratantes vaginales, aplicados en vagina un mínimo de 3 veces por semana, pueden mejorar los síntomas. Los hidratantes con ácido hialurónico tienen la capacidad de retener gran cantidad de agua y liberarla lentamente. También podría ser una buena opción acidificar el pH con hidratantes que contengan ácido láctico. Debemos tener en consideración que los productos tópicos no hormonales no revierten los cambios y, por consiguiente, mejoran los síntomas vaginales y vulvares pero no los urinarios.

- La fisioterapia del suelo pélvico aborda la disfunción urinaria, genital y sexual (normalización de los tejidos, concienciación: ejercicios propioceptivos, trabajo de la contracción voluntaria muscular, trabajo del tono muscular, reprogramación sinergia abdomino-pelviana, recuperación del eje corporal).

- La terapia de aplicación de energía vaginal (laser vaginal o radiofrecuencia): LASER (Light amplification by stimulated emission of radiation). Amplifica la luz de cualquier franja del espectro electromagnético (UV, visible, infrarroja). El haz de luz amplificado provoca un aumento de la temperatura y, según la longitud de onda, será absorbida por un elemento determinado (Hemoglobina, agua...).

Un cáncer hormono dependiente es un tipo de cáncer que necesita hormonas para crecer y propagarse



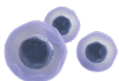
Se utilizan 2 tipos diferentes de LASER vaginal:

. LASER CO2 fraccionado (Primera generación): emisión de luz con una longitud de onda que es absorbida por el agua, con efecto microablatoivo térmico del epitelio superficial, efecto térmico controlado (<70°C), aplicación en punteado de áreas tratadas y áreas no tratadas.

. LASER YAG (segunda generación): emisión de luz con una longitud de onda que es absorbida por el agua, con efecto no ablativo sobre el epitelio. Profundidad menor que con CO2 (0,5 mm), Efecto térmico controlado (45-65 °C) y de aplicación uniforme en vagina, introito y uretra.

La terapia basada en la aplicación de energía vaginal es una técnica utilizada recientemente. Funciona a través de la aplicación de calor, lo que produce una reducción de los cambios degenerativos por atrofia (engrosamiento del epitelio, aumento del glucógeno, reestructuración de la matriz extracelular, contracción del colágeno, estimulación de la producción de colágeno de elastina y neovascularización). Esto puede ayudar a mejorar la hidratación y la elasticidad vaginal, lo que a su vez puede mejorar la lubricación durante las relaciones sexuales y reducir el dolor. Los cambios histológicos son equiparables al tratamiento con terapia hormonal local. Parece que estos efectos se pueden mantener 12 meses. Es importante tener en cuenta que es una técnica relativamente nueva y que aún se están realizando investigaciones para determinar su seguridad y eficacia a largo plazo, debiendo individualizar cada caso. En la literatura no se han descrito efectos adversos mayores después de la aplicación de LASER vaginal.

En conclusión, el síndrome genitourinario es frecuente e impacta en la calidad de vida de las mujeres que superan un cáncer hormono dependiente. El tratamiento en estas mujeres está más limitado por estar contraindicado el uso de tratamiento hormonal, pero existen alternativas de tratamiento que pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida, siendo la terapia de aplicación de calor una opción de tratamiento prometedora bajo criterio médico e individualización de cada caso.



Efectos de las radiaciones ionizantes a bajas dosis; estudios epidemiológicos



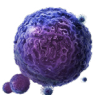
Pablo Fernández Navarro

Investigador Científico de la Unidad de Epidemiología de Cáncer y Ambiental del Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Director del grupo de Bioinformática y Gestión de Datos (BIODAMA). Miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

La radiación ionizante (RI) es un agente carcinogénico que puede producir distintos efectos biológicos dependiendo de la dosis y el tipo de radiación [1]. Los riesgos para la salud ante exposiciones a altas dosis de RI son bien conocidos, sin embargo, ante la exposición a bajas dosis existe una mayor incertidumbre tanto sobre los efectos biológicos como sobre los riesgos asociados [2]. Actualmente, estos riesgos se estiman utilizando un modelo lineal extrapolado a partir de las observaciones hechas en dosis altas.

Pero cada vez existen más evidencias de que las estimaciones de riesgo basadas en este modelo, podrían no ser las más correctas, dado que la respuesta celular a bajas dosis es compleja y varía de forma no lineal según la dosis.

La evidencia científica entorno a las dosis bajas de radiación recogida señala que el riesgo sobre la salud ante exposiciones a las bajas dosis de radiación puede verse modificado por los estilos de vida, el sexo, la edad, otras exposiciones ambientales y las diferencias en la constitución genética. En relación con estas últimas, las nuevas tecnologías están permitiendo el estudio de la susceptibilidad genética individual y poblacional a muchos niveles lo que seguro posibilitará un mejor entendimiento de respuestas biológicas complejas ante la exposición a bajas dosis de radiación ionizante. Varios estudios basados en el uso de líneas celulares humanas y modelos *in vivo* de ratón, sugieren que algunos cambios en la expresión génica podrían ser utilizados como biomarcadores de sensibilidad individual a la exposición a bajas dosis de radiación ionizante. También se han identificado diferencias en la fosforilación proteica en distintos tipos celulares y cambios en los patrones de metilación. Pero, muchos de estos hallazgos son controvertidos. Asimismo, se ha observado que los microARNs podrían ser otros biomarcadores susceptibles de ser alterados.



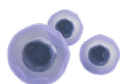
El efecto en salud a nivel poblacional de la exposición a bajas dosis de RI se ha estudiado en diversos estudios epidemiológicos analizando la incidencia o la mortalidad del cáncer en áreas cercanas a las instalaciones nucleares, o analizando las RI de origen natural. Numerosos estudios han analizado la incidencia y la mortalidad del cáncer en áreas cercanas a este tipo de instalaciones. En estos estudios no encontraron excesos de riesgo de cáncer en muchas ocasiones. La exposición a RI en las inmediaciones de este tipo de instalaciones suele ser de dosis muy bajas, y muy por debajo del nivel de radiación natural de fondo, por lo que es difícil diferenciar el efecto de una o de otra exposición; además estos estudios epidemiológicos se han centrado generalmente en tumores hematológicos y grupos de edad jóvenes, y muy pocos han buscado evaluar en profundidad otros tipos de tumores.

En España, varios estudios han analizado la mortalidad por distintos tumores en los municipios próximos a las instalaciones nucleares en España, observando un exceso de riesgo de mortalidad por leucemia, por mieloma múltiple y por cáncer de pulmón y cáncer renal. Y en un estudio ecológico de cohortes retrospectivas realizado en España, se observó que las dosis que había recibido la población de las áreas de estudio como consecuencia del funcionamiento de las instalaciones habían sido pequeñas, y estaban muy por debajo de las que se asocian con efectos en la salud. Por otro lado, no se observaron incrementos de la mortalidad por los diferentes tipos de cáncer estudiados asociados a la exposición a RI debidas al funcionamiento de las instalaciones.

Actualmente, estos riesgos se estiman utilizando un modelo lineal extrapolado a partir de las observaciones hechas en dosis altas

Por último, existen números trabajos estudiando el efecto en salud de la RI de origen natural, presente en la naturaleza como consecuencia de los materiales radiactivos de la corteza terrestre.

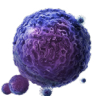
En el interior de los hogares también puede existir radiactividad, procedente principalmente del gas radón. La Organización Mundial de la Salud estima que entre un 3 % - 14 % de los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial son atribuibles al radón residencial . El radón representa la segunda causa más importante de cáncer de pulmón en fumadores, después del tabaco, y la primera en no fumadores. Numerosos estudios epidemiológicos avalan esta asociación. Finalmente, cabe destacar que, aunque la relación etiológica entre el radón y otros tumores u otras causas de enfermedad



distintas del cáncer pulmón es controvertida, en varios estudios se han observado asociaciones entre el radón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de piel, la leucemia linfoblástica aguda, tumores del sistema nervioso central, cáncer de esófago, cáncer de encéfalo, cáncer de estómago y cáncer de encéfalo en mujeres.

[1] Brenner, D. J., & Mossman, K. L. (2005). Do radiation doses below 1 cGy increase cancer risks? *Radiation Research*, 163(6), 692-693.

[2] Mullenders, L., et al. (2009). Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nature Reviews. Cancer*, 9(8), 596-604.



El descubrimiento de la hormona antidiabética: Contribuciones pioneras de investigadores europeos. Desvelado el mito de Banting y Best



Alberto de Leiva Hidalgo

Doctor en Medicina y en Historia de la Ciencia,
Universitat Autònoma de Barcelona

Conviene diferenciar los términos “descubrimiento de la hormona antidiabética” y “descubrimiento de la insulina”. Los investigadores de la Universidad de Toronto (UT) no descubrieron la hormona antidiabética (HAD).

Las aportaciones científicas más relevantes en la historia del descubrimiento de la HAD corresponden a investigadores europeos.

1- Descubrimiento por Oscar Minkowski del origen pancreático de la diabetes (Estrasburgo, 1889).

2- Primera experiencia con éxito en la reducción de la glucosuria

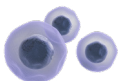
de perros sometidos a pancreatometomía completa con extractos pancreáticos (EP), administrados por vía intravenosa y/o abdominal por Eugène Gley (Paris, 1900).

3- Elaboración por Georg L. Zülzer de acomatol (Berlín, 1908), EP ensayado con éxito en perros con diabetes experimental y al menos en seis pacientes con diabetes, aunque con efectos secundarios que impidieron el uso general en la clínica. Zülzer obtuvo las primeras patentes (alemana, 1908; inglesa, 1909; norteamericana, 1912).

4- Elaboración por N.C. Paulescu del EP pancreina (Bucarest, 1916) con amplia demostración experimental de su actividad metabólica antidiabética.

Factores de índole socio-económica y política relacionados con la Primera Guerra Mundial y el período entreguerras retrasaron el proceso de purificación del EP en Europa.

5- En 1922, la purificación del EP por James B. Collip y el desarrollo de un proyecto colaborativo (fisiólogos y clínicos) dirigido por John JR Macleod en la UT, hicieron posible en un tiempo récord la disponibilidad de la hormona antidiabética para su utilización clínica y salvar con ello millones de vidas.



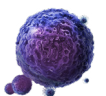
En 1922 el fisiólogo inglés F. Roberts criticó duramente el primer artículo de Frederick G. Banting y Charles H. Best publicado en febrero de 1922, declarando que “los experimentos estuvieron mal diseñados, mal conducidos y mal interpretados”.

La organización médica canadiense consideró pertinente otorgar el máximo crédito a Banting, héroe de guerra herido en Cambrai (Primera Guerra Mundial) relegando al emigrante escocés Macleod, científico tímido y distante. Uno de los amigos de Banting, G.W. Ross, orquestó en 1923 una campaña con el propósito de establecer que el único descubridor de la insulina era Banting. Le ayudaron en esta misión personas de gran influencia académica y política: Sir W. Mulock, vicepresidente de la UT; C.E. Hughes, gobernador del Estado de Nueva York (1907-1910), secretario de Estado (1921-1923), y presidente del Tribunal Supremo de EEUU (1930-1941), e, incluso, W.L. Mackenzie King, primer ministro de Canadá (1921-1943). De esta suerte, el nacionalismo canadiense se hizo dueño de la historia del descubrimiento de la insulina, tergiversando la historia.

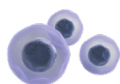
Actualmente, estos riesgos se estiman utilizando un modelo lineal extrapolado a partir de las observaciones hechas en dosis altas

En 1928, Macleod decidió abandonar Toronto y aceptar la cátedra de Fisiología en Aberdeen. Nunca regresó a Canadá. La UT eligió como catedrático al jovencísimo C.H. Best, para cubrir su vacante. Macleod, enfermo de artritis grave con complicaciones, falleció en Aberdeen en 1935.

Tras la muerte de Banting (1941) en accidente de vuelo para una misión de inteligencia militar en la Inglaterra sitiada de la Segunda Guerra Mundial, la UT consideró lo más efectivo que C.H. Best le sucediera como director del departamento. Había llegado para Best la ocasión única para hacer prosperar una nueva redacción de la historia del descubrimiento de la insulina, llena de medias verdades y falsedades, atribuyéndose el protagonismo exclusivo de la elaboración del EP administrado al primer paciente. Con carácter sociable y amable apariencia, Best contó con el favor y simpatía de académicos muy influyentes (principalmente Henry H. Dale y Robert D. Lawrence en Inglaterra), que colaboraron con Best en la creación de la British Diabetes Association, American Diabetes Association (ADA) y la International Diabetes Federation. M. Bliss desveló en 1993 la historia alternativa del descubrimiento de la insulina, inventada por Best. El punto de partida fue la descripción de los hechos por J.J.R. Macleod en 1922, solicitada por



Albert. Gooderham, presidente de la Junta de Gobierno de la UT, relato que la universidad no hizo público. Casualmente, el documento se encontró en 1940 entre los papeles de Macleod. El presidente de la UT, Sidney Smith, siguiendo las indicaciones de C.H. Best, había prohibido su difusión. En una entrevista con Bliss, el psiquiatra R.H. Cleghorn, no dudó en atribuir a C.H. Best el calificativo de megalómano. Múltiples organizaciones académicas canadienses, norteamericanas y de otros países aún mantienen las versiones distorsionadas de Banting y Best sobre la historia del descubrimiento de la hormona antidiabética. La documentación actualizada de este extraordinario acontecimiento habla hoy por sí misma y desacredita el mito de Banting y Best.



Genes neandertales en nuestros cromosomas



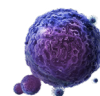
Antonio Rosas

Museo Nacional de Ciencias Naturales. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

La publicación del proyecto *Genoma Neandertal* en el año 2010 desveló procesos de transferencia genética entre especies humanas, hecho que ha desembocado en significativas implicaciones biomédicas, además de transformar el paradigma sobre la historia evolutiva del género *homo*. El enorme logro científico y técnico que supuso la secuenciación del genoma de los neandertales, una especie humana extinta identificada como *H. neanderthalensis*,

desveló que buena parte de las poblaciones actuales de *H. sapiens*, pero no todas, son portadoras de segmentos genéticos de origen neandertal.

La comparación del genoma de distintas poblaciones humanas actuales con el extraído de los restos fósiles desveló un patrón singular. Mientras que las personas originarias del África subsahariana no tienen en sus cromosomas trazas genéticas de la especie extinguida, las poblaciones que habitan el resto del planeta (Eurasia, Oceanía, América) conservan en su genoma secuencias funcionalmente activas transferidas desde los neandertales. Tal hallazgo implica que en algún momento del pasado tuvo lugar la hibridación entre individuos de las dos especies humanas. Para explicar esta pauta, y sobre la base de conocimientos previos, se propuso el siguiente modelo. Hace unos 60 000 años poblaciones de *H. sapiens* procedentes de África iniciaron su dispersión por Eurasia, un éxodo conocido como out-of-Africa. Fue durante ese evento cuando los migrantes *sapiens* de origen africano se encontraron con las poblaciones neandertales residentes en el Próximo Oriente. Y fue en esa región donde debió de tener lugar el intercambio genético interespecífico, con la incorporación de ADN arcaico a los cromosomas *sapiens*. Una vez fuera de África, subsiguientes fenómenos de dispersión y diferenciación de las poblaciones humanas híbridas terminaron por colonizar hasta el último rincón del planeta, llevando consigo la herencia neandertal. Más aún, conocemos también eventos de hibridación entre humanos “modernos” y otros linajes arcaicos, tales como el de los denominados denisovanos (un linaje hermano de los neandertales).



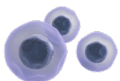
Durante la expansión de los híbridos sapiens-neandertal tuvieron lugar nuevos procesos de deriva genética, cuellos de botella y selección natural que han configurado la distribución de haplotipos de origen arcaico en las distintas poblaciones humanas. Hoy en día, cada uno de los humanos no subsaharianos tenemos en promedio un 2 % de ADN neandertal, pero si sumamos todas las secuencias génicas individuales se ha estimado que podrían llegar a reconstruir el 50 % del genoma neandertal. El resto se ha perdido. El análisis de cómo afecta el componente arcaico de nuestro genoma a nuestra biología y estado de salud es actualmente un área de intensa investigación biomédica.

La aparición de híbridos con descendencia fértil se expresa en nosotros de dos facetas opuestas. Por un lado, tenemos la pérdida de una notable cantidad del genoma de una de las especies: los neandertales. Y, por otro lado, la persistencia activa de parte de su legado genético. Conocemos ejemplos de selección positiva y negativa. Si comenzamos por los efectos de esta última, apreciamos la existencia de los llamados desiertos genéticos. Es decir, largos segmentos cromosómicos en los que no se identifica huella de hibridación. La selección natural ha

borrado las variantes genéticas cuyos efectos resultara incompatible o muy perjudicial para la supervivencia o la reproducción de los híbridos. En este sentido destaca el borrado de genes que se expresan en el cerebro y en los testículos, relacionados con enfermedades neurodegenerativas y la fertilidad masculina. No obstante, a pesar de este fuerte barrido, sabemos también de la presencia de genes neandertales involucrados con ciertas patologías humanas. En un estudio pionero de asociación probabilística de genotipos y variantes fenotípicas se apreciaron asociaciones significativas entre alelos de origen neandertal y obesidad, enfermedades sanguíneas, trastornos dermatológicos, tabaquismo y depresión.

La otra cara de la moneda nos desvela el efecto positivo de la hibridación en nuestra biología. Cuando los antepasados de los euroasiáticos modernos emigraron de África y se cruzaron con neandertales y denisovanos, el ADN de ascendencia arcaica aceleró potencialmente la adaptación a los factores ambientales euroasiáticos, tales como la exposición a nuevos patógenos, la reducción de la radiación ultravioleta y una mayor variación de la dinámica estacional. Se habla en este caso de introgresión adaptativa, cuando las

El Proyecto Genoma Neandertal: ¿hacia una definición genética de nuestra especie?

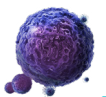


variantes genéticas incorporadas en la especie receptora experimentan una fuerte selección positiva. Tal fenómeno lleva al incremento de la frecuencia de determinados alelos, llegando incluso a su fijación en la población, arrastrando a su vez a los alelos vinculados al mismo haplotipo (combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos) a frecuencias elevadas. Se han detectado diferentes segmentos cromosómicos beneficiados de una introgresión adaptativa, que incluyen genes implicados en el desarrollo del cerebro y funciones neuronales, inmunidad, metabolismo de los lípidos, pigmentación de la piel y el cabello y sistema músculo esquelético.

Ejemplos relacionados con la pigmentación de la piel son los haplotipos del cromosoma 9 y cromosoma 11. El primero incluye el gen *BNC2*, el cual codifica una proteína estructural que se expresa en los queratinocitos (células de la epidermis). El segundo se solapa con el gen *POU2F3*, expresado también en la epidermis. A diferencia de *BNC2*, que alcanza un 70 % en poblaciones europeas, el gen *POU2F3* está casi ausente en europeos, mientras que su frecuencia es muy elevada (60 %) en poblaciones asiáticas orientales. Algo similar ocurre con el gen *HYAL2*, implicado en la respuesta celular a la radiación ultravioleta, muy frecuente en el Lejano Oriente y ausente en otras poblaciones. Relacionados con el metabolismo energético se conocen algunos ejemplos tales como el gen *TTSRH*, activo en procesos metabólicos propios de la diferenciación de adipocitos y lipólisis. En conjunto este tipo de genes están implicados en las rutas metabólicas responsables de la regulación de la energía (azúcares y grasas).

La influencia de los genes neandertales sobre el sistema inmunitario fue de los primeros efectos en ser detectados. Hoy sabemos que las variantes génicas de origen neandertal han jugado un papel relevante en la respuesta inmune antiviral, sirva de ejemplo el cluster *OAS*, localizado en el cromosoma 12. De modo similar, tenemos el cluster *TLR* (cromosoma 4), implicado en la respuesta inmunitaria innata antibacteriana y antifúngica. Es importante destacar también la presencia de algunos factores genéticos de procedencia arcaica relacionados tanto con la protección como con la susceptibilidad a la infección por COVID-19.

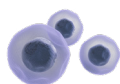
El conocimiento funcional concreto de todos estos casos de introgresión adaptativa todavía está en una fase incipiente. Los datos disponibles operan solo con datos genéticos y como tales no proporcionan una información directa sobre sus efectos fenotípicos específicos. Nos movemos aún en un contexto de genes "relacionados con". Del mismo modo, conocemos poco de la influencia del componente genético arcaico sobre la regulación génica. En consecuencia, todo un programa de investigación persigue el diseño de los estudios funcionales que permitan esclarecer los efectos fenotípicos de las variantes genéticas introgresadas. Dicho esto, y a pesar de desconocer los pormenores de la acción fenotípica directa, tanto física, fisiológica como comportamental, buena parte de las potenciales funciones de los haplotipos de origen neandertal, encuentran cierto significado en un contexto evolutivo. Muchas de las funciones inferidas encajan en el modelo de las adaptaciones neandertales deducidas a través del estudio del registro arqueo-paleontológico. Por ejemplo, el linaje evolutivo de los neandertales estuvo durante más



de medio millón de años sobreviviendo en los ecosistemas eurosiberianos. Es decir, sus poblaciones tuvieron tiempo suficiente para adaptarse a los patógenos, variantes bacterianas, fúngicas y virales de este macrocontinente. Por el contrario, los humanos *sapiens* procedían de un linaje originalmente adaptado a las circunstancias inmunológicas africanas. La llegada de las poblaciones de *H. sapiens* a Eurasia tuvo que suponer un duro choque inmunológico. La introgresión neandertal tuvo que ser biológicamente muy bienvenida por los primeros colonos al conferirles cierta protección genética. Algo similar encontramos, para bien y para mal, en el sistema nervioso central. Hoy sabemos que los neandertales desarrollaron por una vía evolutiva independiente a la nuestra un cerebro de gran tamaño, con un promedio de unos 1500 cm³, superior incluso al nuestro, que promedia unos 1350 cm³. No es de extrañar que procesos genéticos implicados en el desarrollo de este órgano tengan una interacción compleja que puede redundar en la potenciación de funciones o en la disrupción de procesos que afectan a la fisiología neuronal.

La fisiología energética es otro campo donde se hace comprensible la persistencia de la herencia genética neandertal. Es conocido que este grupo humano tenía un cuerpo con una gran masa muscular, una gran capacidad respiratoria y estuvo expuesto a climas muy fríos, todo ello necesitado de un eficaz metabolismo energético. Encaja en este marco el hecho de que se hayan incrementado en las poblaciones *sapiens* las secuencias génicas vinculadas al metabolismo de los lípidos y grasas. No es un factor menor el hecho de que los colonos africanos se enfrentaran a fríos mucho más intensos al expandirse por latitudes septentrionales inéditas a su pasado evolutivo. A modo de curiosidad, se han detectado también secuencias de origen arcaico relacionadas con rasgos circadianos (p. ej. propensión a hábitos de nocturnidad/diurnidad) vinculados a la duración del fotoperiodo. Parcialmente relacionado con esto último es la influencia genética de los denisovanos y su aportación al transporte de oxígeno por la hemoglobina, un factor clave en la adaptación de las poblaciones de *H. sapiens* a la meseta tibetana.

Aunque estamos aún en los albores de descifrar la influencia de la hibridación sobre nuestras vidas, tanto a nivel individual como su efecto específico en las distintas poblaciones humanas, todo lo expuesto nos dibuja un escenario de gran actividad en la investigación genética y biomédica, y su interacción con las ciencias de la prehistoria.



La metabolómica y la búsqueda de corazones sanos



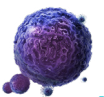
Daniel Monleón

Profesor Titular de la Universitat de València,
Facultad de Medicina y Odontología

A medida que nos adentramos más en el ámbito de la biología humana, nuestra comprensión de la intrincada relación entre las moléculas y la salud continúa ampliándose. En los últimos años, ha surgido un nuevo campo de estudio que busca descubrir las huellas dactilares metabólicas de las enfermedades: la metabolómica.

La metabolómica es el estudio de pequeñas moléculas o metabolitos presentes en muestras biológicas como sangre, orina o tejido. Al analizar la composición y la cantidad de estas moléculas, los investigadores esperamos obtener información sobre las vías bioquímicas subyacentes que impulsan la enfermedad. Podemos pensar en la metabolómica como un detective que investiga la escena del crimen. Al analizar las pequeñas moléculas de nuestro cuerpo, la metabolómica nos ayuda a juntar las pistas y resolver el misterio de enfermedades complejas como la enfermedad cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo y son responsables de aproximadamente un tercio de todas las muertes. Abarcan una variedad de enfermedades y condiciones que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, incluida la enfermedad de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca. A pesar de los avances significativos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, todavía queda mucho por aprender sobre las causas y los mecanismos subyacentes de la enfermedad. La compleja interacción de factores genéticos y ambientales que contribuyen a la enfermedad cardiovascular hace que sea una enfermedad difícil de estudiar.



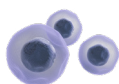
La metabolómica tiene el potencial de arrojar luz sobre algunos de los cambios metabólicos clave que ocurren en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, distintos estudios han demostrado que los niveles de ciertos metabolitos, como los aminoácidos, los lípidos y la glucosa, están alterados en las personas con enfermedad cardiovascular en comparación con individuos sanos. Estos cambios pueden ser indicativos de una disfunción metabólica subyacente que puede contribuir al desarrollo de estas enfermedades.

Al comprender las vías metabólicas que intervienen, los investigadores pueden identificar nuevos objetivos terapéuticos que ayuden a prevenir o tratar la enfermedad.

La metabolómica es una herramienta potencial en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La utilización de la metabolómica en gran cantidad de compuestos nos sirve para examinar su capacidad para modular rutas metabólicas específicas implicadas en la enfermedad cardiovascular. Esto abre nuevas vías en el descubrimiento de nuevos medicamentos o en la reutilización de medicamentos existentes para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La metabolómica también se puede utilizar para monitorizar los efectos metabólicos de los medicamentos en ensayos clínicos, lo que ayuda a mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos.

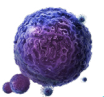
Sin embargo, la aplicación más extendida de la metabolómica es la identificación de nuevos biomarcadores que pueden usarse para la detección temprana de la enfermedad y la estratificación del riesgo. Los biomarcadores son como señales de humo que nos indican que hay un incendio. En el caso de las enfermedades cardiovasculares, los biomarcadores son indicadores medibles que alertan a los médicos sobre la presencia o progresión de la enfermedad. Los biomarcadores tradicionales, como el colesterol y la presión arterial, se han utilizado durante décadas en la investigación de las enfermedades cardiovasculares, pero tienen una capacidad limitada para predecir el riesgo individual y la respuesta al tratamiento. Son como pinceles de brocha gorda para pintar un cuadro. La metabolómica, por otro lado, puede proporcionar nuevos biomarcadores más específicos y sensibles, y proporcionar información sobre las vías metabólicas subyacentes. Utilizar la metabolómica es como usar un pincel de punta fina que nos permite gestionar los matices y detalles de la enfermedad. Los biomarcadores identificados mediante metabolómica se han asociado con varios aspectos de las enfermedades cardiovasculares, como la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina. Al medir estos biomarcadores en estudios de población a gran

A medida que nos adentramos más en el ámbito de la biología humana, nuestra comprensión de la intrincada relación entre las moléculas y la salud continúa ampliándose



escala, los investigadores pueden identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y adaptar las estrategias de prevención y tratamiento en consecuencia.

Todavía quedan retos por superar en el campo de la metabolómica. Uno de los principales desafíos es la complejidad y la variabilidad de las mediciones de metabolitos, que pueden verse influenciadas por varios factores, como la dieta, el ejercicio y el uso de medicamentos. La estandarización de la recolección y el procesamiento de muestras, así como el desarrollo de métodos analíticos sólidos, son cruciales para la medición confiable y reproducible de perfiles metabólicos. Además, la interpretación de los datos metabolómicos es compleja y, en muchas ocasiones, requiere integración con otros datos ómicos, como la genómica y la proteómica, para brindar una visión integral del proceso de la enfermedad. A pesar de estos desafíos, la metabolómica es una gran promesa para el futuro de la investigación de enfermedades cardiovasculares. Al profundizar en los fundamentos moleculares de esta enfermedad mortal, podemos desarrollar mejores herramientas de diagnóstico y tratamientos que podrían salvar innumerables vidas.



Los Beatles y la invención de la tomografía computarizada (TC)



Vicente Belloch

Director científico del Grupo Ascires

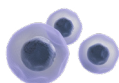
La invención de la tomografía computarizada (TC), conocida coloquialmente como "TAC", proporciona un ejemplo casi de libro de texto de cómo el progreso de la ciencia se basa tanto en la creencia y defensa de las ideas, como en la calidad de las ideas mismas. La combinación del éxito económico de los Beatles con el sistema británico de subvenciones a la investigación y la genialidad de un ingeniero rompió la barrera del dinero y cambió el rostro de la medicina moderna.

Sin el trabajo del visionario Hounsfield, hoy en día careceríamos de áreas extensas de medicina diagnóstica, quirúrgica o terapéutica. Todo, desde el diseño asistido por computadora hasta la inteligencia artificial utilizada en la medicina actual, tiene vínculos con esta aplicación temprana de las computadoras al mundo de la imagen.

Y es que, el innovador concepto de Godfrey Hounsfield de ver los órganos desde fuera del cuerpo era tan ambicioso que, para llegar a buen término, necesitó del capital generado por el grupo de música de pop más exitoso de la historia, y de médicos visionarios.

Los Beatles traspasaron constantemente los límites de la innovación en la música popular. No sorprende descubrir que su éxito económico ayudó a impulsar otros avances, y uno de ellos fue nada menos que el desarrollo de la herramienta de diagnóstico por imagen más importante en la historia de la Medicina del siglo XX.

Al mismo tiempo que los Beatles terminaban su álbum *Sargeant Pepper's Lonely Heart's Club Band*, y mientras paseaba por la campiña inglesa, Godfrey Hounsfield, un ingeniero eléctrico que trabajaba en



Electric and Musical Industries (EMI), concibió una idea maravillosa pero ambiciosa. Una idea que precisaba una inversión financiera considerable.

A mediados de la década de 1960, los Beatles no eran solo una fuerza cultural, sino económica. En su apogeo, sus ventas generaban el equivalente de 650 dólares por segundo en dinero de hoy.

En términos de ventas de discos, en 1967 los Beatles casi habían duplicado las ganancias de la discográfica EMI desde que firmaron con su sello Parlophone cinco años antes. Esta solvencia económica permitió a EMI invertir una cantidad considerable de dinero en la financiación de ideas de investigación audaces.

En 1972, cinco años después, la idea de Hounsfield, la tomografía computarizada (TC) se haría realidad, y desde el descubrimiento de los Rayos X por Roentgen en 1895, pocos logros médicos serían recibidos con un entusiasmo tan incondicional.

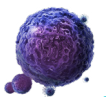
Hounsfield se unió a EMI en 1951, donde inicialmente trabajó en radares y armas guiadas. Entre sus logros, se destacó el desarrollo de la primera compu-

tadora de transistores de Gran Bretaña, EMIDEC 1100, en 1958. EMI trasladó a Hounsfield a sus laboratorios centrales de investigación después de vender su división de computadoras en 1962, y lo asignó al proyecto de diseñar una memoria de computadora de película delgada de acceso inmediato de un millón de palabras. Este proyecto fracasó por razones comerciales, pero confiando en las capacidades creativas de Hounsfield, sus supervisores le dieron rienda suelta para elegir su próximo proyecto de investigación.

Fue en este punto que Hounsfield tuvo su destello de inspiración en su paseo por el campo. Hounsfield estaba pensando en su investigación de radares, en particular en los problemas del reconocimiento de patrones. Los sistemas de radar escanean su entorno enviando ondas de radio desde un punto central y detectando patrones en la periferia. ¿Por qué no probar el proceso inverso —pensó Hounsfield mientras caminaba— y estudiar el patrón central o interior desde el exterior? ¿Por qué no enviar rayos a través de un paquete para descubrir qué se esconde dentro?

“Pensé, ¿no sería bueno si tuviera muchas lecturas tomadas desde todos los ángulos a través de una caja”, dijo Hounsfield. “¿No sería bueno si pudiera reconstruir en 3D lo que realmente había en la caja a

La innovación en las computadoras de la época aplicada al diagnóstico por imagen fue posible gracias al capital generado por EMI en su gran apuesta por los Beatles



partir de estas lecturas de direcciones aleatorias tomadas a través de la caja?”. El truco, pensó Hounsfield, consistía en ver el objeto tridimensional como una serie de escaneos transversales o cortes, y comenzó a calcular matemáticamente cómo podía hacerlo.

Hounsfield pensó que los rayos X podrían cumplir este propósito. Los rayos X son una herramienta fenomenalmente poderosa para diagnosticar fracturas de huesos. Sin embargo, son menos útiles para diagnosticar afecciones que afectan los tejidos blandos como el cerebro, ya que los rayos no pueden distinguir un tipo de tejido de otro, por lo que aparecen como una masa gris similar a una niebla.

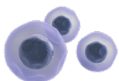
La idea de Hounsfield se centró en el hecho de que la intensidad de un haz de rayos X se reduce cuando pasa a través de un objeto, un proceso llamado atenuación. Diferentes partes del cuerpo humano, por ejemplo, huesos y tejidos blandos como el cerebro, amortiguan los rayos X de manera diferente. Si se pudiera observar los diferentes patrones de atenuación de un objeto humano dirigiendo un haz de rayos X a través de él desde diferentes ángulos, según la hipótesis de Hounsfield, podrías distinguir entre diferentes tipos de tejidos y reconstruir una imagen de una “rebanada” de ese objeto.

Hounsfield envió su propuesta de investigación a EMI bajo el título *Una forma mejorada de radiografía X*, en la que proponía que una serie de exposiciones a rayos X tomadas desde diferentes ángulos alrededor de un área del cuerpo podría construir una imagen transversal de una “rebanada” de esa área. Las diferentes exposiciones a rayos X podrían detectarse mediante un dispositivo de detección que siempre apuntaba hacia la fuente de los rayos gamma, y estas lecturas se digitalizarían y se enviarían a una computadora para crear una imagen cruda del material dentro de la “rebanada”.

Hounsfield desconocía que el matemático austriaco Johann Radon y el físico sudafricano Allan Cormack ya habían demostrado en teoría que se podía obtener tal imagen. Por ejemplo, Cormack ideó una solución matemática para medir la distribución de la densidad del tejido dentro del cuerpo. Sobre esta base, propuso que los rayos X podrían tomarse desde diferentes ángulos alrededor del cerebro o el cuerpo, y teniendo en cuenta los diferentes efectos de los tejidos blandos y densos en los rayos X, una computadora podría ensamblar estas imágenes en tres dimensiones. Pero no llevó esta idea más allá en términos de crear un instrumento que pudiera llevar esto a cabo.

Sin embargo, gracias a los grandes recursos financieros de EMI, Hounsfield pudo comenzar a convertir su idea en tecnología funcional. El proyecto generó tanto entusiasmo que el Departamento de Salud británico se involucró a través de su asesor radiológico Evan Lennon.

El primer sistema experimental de Hounsfield utilizó rayos gamma del elemento radiactivo americio para escanear botellas o frascos de metacrilato llenos de agua y piezas de metal y plástico, y fue “muy improvisado”, como recordó en su conferencia el nobel. Una cama de torno proporcionó los medios para



mover y rotar la fuente de rayos gamma, y se colocaron detectores sensibles a cada lado de las botellas o frascos. El proceso de escaneo tomó nueve días y creó 28 000 mediciones, que una computadora de alta velocidad tardó dos horas y media en calcular y procesar. Sin embargo, las imágenes creadas por la computadora fueron lo suficientemente buenas como para convencer tanto a EMI como al Departamento de Salud de invertir 6000 libras esterlinas cada uno en la adquisición de un tubo de rayos X y un generador, lo que reduciría el tiempo de escaneo a nueve horas.

Las imágenes de cerebros de animales mostraron que el método funcionaba, pero Hounsfield necesitaba colaborar con un médico para demostrar si funcionaría en cerebros humanos. Lennon, del Departamento de Salud, trató en vano de encontrar ese contacto, pero se topó con un muro de escepticismo. “¿Por qué debería encontrarme con un chiflado así?” respondió el primer radiólogo al que Lennon se acercó, y varios más rechazaron una solicitud para reunirse con Hounsfield.

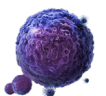
Lennon persistió y finalmente encontró oro con un radiólogo llamado James “Jamie” Ambrose, que trabajaba en el departamento de radiología del Hospital Atkinson Morley en Wimbledon, Londres. Ambrose estaba explorando formas de obtener imágenes del cerebro vivo utilizando métodos como el ultrasonido y la ecoencefalografía, y accedió a conocer a Hounsfield. La primera reunión no fue bien. Ambrose encontró a Hounsfield un personaje difícil; un hombre que no era muy hablador, desconfiado de explicar cualquier detalle de su invento, y que respondía a todas las imágenes neurológicas más recientes que Ambrose le mostraba con un desdeñoso: “Puedo hacerlo mejor que eso”.

Mientras se despedían después de lo que pareció una reunión infructuosa, Ambrose le entregó a Hounsfield un frasco que contenía un cerebro con un tumor y le pidió alguna prueba de su invento. Cuando Hounsfield regresó, trajo consigo una imagen del cerebro que mostraba el tumor e incluso áreas de sangrado dentro del tumor. Ambrose se quedó atónito al instante.

La previsión y el entusiasmo de Ambrose demostrarían ser un estímulo muy necesario para Hounsfield y su invento.

El prototipo de lo que se llamó el escáner cerebral EMI se instaló en el Hospital Morley de Atkinson y el primer paciente humano fue examinado el 1 de octubre de 1971. (El escáner cerebral EMI pasó a llamarse tomografía computarizada y el método también se conoce como tomografía axial computarizada o TAC.) Para la primera tomografía computarizada, Ambrose eligió a una mujer de poco más de cuarenta años con sospecha de tumor cerebral.

“Había una imagen hermosa de un quiste circular justo en el medio del lóbulo frontal—recordó Hounsfield— y, por supuesto entusiasmó a todo en el hospital que conocían este proyecto” . Tras ver la imagen, Hounsfield y Ambrose se sintieron, según recordó este último, como futbolistas que acababan de marcar

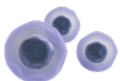


el gol de la victoria. El cráneo ya no era inaccesible desde el exterior, las complejidades del cerebro ahora eran visibles y podían distinguir entre tejido sano y enfermo. Durante las próximas semanas, confirmaron las capacidades del escáner con otros diez pacientes, en quienes diagnosticaron y localizaron sus enfermedades cerebrales y, por lo tanto, las hicieron accesibles para la intervención quirúrgica.

Cuando Ambrose presentó estas primeras imágenes clínicas en el congreso anual del Instituto Británico de Radiología, la sociedad radiológica más antigua del mundo, el 20 de abril de 1972, la audiencia quedó atónita. Ver imágenes del cerebro que mostraban claramente lesiones, tumores y hemorragias hizo desaparecer instantáneamente todo el escepticismo que tenían los radiólogos sobre la técnica. Estas poderosas imágenes convencieron a los radiólogos de que estaban presenciando una nueva era en la detección y evaluación de enfermedades.

El Departamento de Salud compró los primeros tres escáneres EMI producidos y los colocó en los Royal Infirmary Hospital de Manchester y Glasgow y en el Instituto de Neurología de Londres. Se enviaron dos escáneres más a la Clínica Mayo y al Hospital General de Massachusetts en los Estados Unidos. En octubre de 1972, Jamie Ambrose mostró y presentó imágenes de un escáner EMI a una audiencia de 2000 médicos en la reunión de Chicago de la Sociedad Radiológica de América del Norte (RSNA). Recibió una ovación de pie, una de las muchas que él y Hounsfield recibirían en los próximos años, ya que las mejoras en la TC permitieron analizar secciones del cuerpo y la literatura radiológica comenzó a revelar el impacto total de la técnica en el diagnóstico y tratamiento de pacientes.

Y así, la innovación en las computadoras de la época aplicada al diagnóstico por imagen fue posible gracias al capital generado por EMI en su gran apuesta por los Beatles.



Retos en la disponibilidad de medicamentos



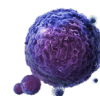
Fernando Lamata

Médico. Exsecretario de Sanidad y miembro de la Asociación por un Acceso Justo al Medicamento. Albacete

Alec Smith, un joven norteamericano que padecía diabetes, falleció en 2017 por no poder pagar los 1300 \$ al mes que costaba su tratamiento con insulina (1). Tenía 26 años. Uno de cada seis estadounidenses que usan insulina tienen que racionar sus dosis por el elevado precio del medicamento. La disponibilidad de un medicamento no requiere solo que esté fabricado, sino también que se pueda comprar.

El reto de los altos precios de los medicamentos, y la falta de acceso, motivó la puesta en marcha de un estudio del Comité de supervisión y reforma de la Cámara de Representantes de EE.UU. (2). El Comité encontró que las empresas farmacéuticas “abusan del sistema de patentes y exclusividad de mercado para suprimir la competencia”, extendiendo el periodo de monopolio. El Comité concluyó que los aumentos de precios de los medicamentos no estaban justificados por los costes de investigación y fabricación. Las ganancias (dedicadas a dividendos, recompra de acciones, etc.) superaban con mucho los gastos en I+D.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren alrededor de diez millones de personas en el mundo por falta de acceso a los medicamentos necesarios, y hay problemas de disponibilidad de medicamentos para dos de cada seis personas en el mundo. Para que el medicamento llegue al paciente que lo necesita hacen falta varios pasos, entre otros: la investigación y el desarrollo del medicamento; la fabricación en cantidad suficiente y su distribución; la fijación de un precio para vender el medicamento a los sistemas públicos de salud y a los pacientes; la prescripción del profesional sanitario, después de valorar el diagnóstico y ponderar el riesgo-beneficio del medicamento. En todos estos pasos puede haber cuellos de botella u obstáculos.



El informe del Panel de Alto Nivel sobre acceso a los medicamentos (3), realizado a instancias de la Secretaría General de Naciones Unidas, ponía de manifiesto el problema global de disponibilidad y acceso a medicamentos, y la necesidad de abordar soluciones. Una propuesta clave, señalaba el informe, es separar la financiación de la I+D de los precios de los medicamentos, es decir, construir un sistema distinto al de las patentes y monopolios para financiar la I+D, mediante un convenio internacional sobre acceso a medicamentos.

Por su parte, el Parlamento Europeo presentó un estudio en diciembre de 2021, identificando los fallos del actual sistema y proponiendo soluciones (4). Entre los fallos señalaba:

1. La desconexión entre las elecciones de I+D de las corporaciones farmacéuticas y las prioridades de salud pública.

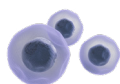
2. El bloqueo de la transferencia de conocimiento y tecnologías por culpa de los monopolios de las patentes.

3. La falta de retorno de la inversión pública en I+D, de los beneficios excesivos obtenidos después por la industria bajo la protección de los monopolios.

4. Los precios abusivos de los nuevos medicamentos forzados por los monopolios, ocasionando problemas de acceso. La etiología de fondo de la falta de disponibilidad de medicamentos está en los monopolios. Monopolios legales, que tienen un efecto mortal, basados en las leyes y acuerdos sobre patentes y exclusividades de los medicamentos.

Entre las propuestas de este informe, la más ambiciosa es la creación de una Infraestructura Europea de Medicamentos, de financiación y propiedad pública (IEM). La IEM debería investigar y desarrollar medicamentos seguros y eficaces, fijando sus prioridades según las necesidades de salud. Los resultados serían de propiedad pública. La IEM trabajaría en colaboración con otros centros de investigación nacionales y europeos. La IEM también llevaría a cabo ensayos clínicos sobre medicamentos ya autorizados para evaluar su seguridad y efectividad, y monitorizaría el suministro de materias primas y principios activos para prevenir y resolver cuellos de botella. La financiación anual de la IEM supondría menos del 10 % del

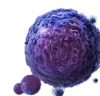
**Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),
cada año mueren alrededor de diez millones de
personas en el mundo por falta de acceso a los
medicamentos necesarios**



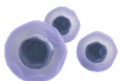
exceso de ganancias que los países de la UE pagan cada año a la industria por los precios abusivos de los medicamentos.

El ejemplo de la pandemia de la COVID-19 ha vuelto a mostrar cómo los monopolios y oligopolios en medicamentos impiden la disponibilidad del medicamento para millones de personas. El desarrollo de las vacunas frente a la COVID-19 ha sido posible por los más de 20 años de investigación básica con financiación pública, a los que se añadieron alrededor de 30 000 millones de euros en 2020 y 2021, en ayudas de investigación y compras anticipadas (que financiaban la investigación, el desarrollo y la fabricación de vacunas) (5,6). Sin embargo, los gobiernos cedieron los derechos de propiedad intelectual a las empresas, con lo que éstas ejercieron el poder de monopolio: determinaron cuántas vacunas producían, a quién las vendían y a qué precio. El volumen de producción fue limitado y se negaron a transferir el conocimiento y la tecnología (financiada con dinero público) a otras empresas para aumentar la producción y poder vacunar a todo el mundo al mismo tiempo. El precio de venta fue de 15-20 veces por encima de los costes, lo que supuso una barrera al acceso (7,8). Así, la vacuna no estuvo disponible para millones de personas en países de bajos ingresos (a día de hoy un 70 % de dicha población no ha recibido ninguna dosis de vacuna). Algunos estudios estiman que, si la vacuna hubiera estado disponible en todo el mundo al mismo tiempo y en la misma proporción que en los países de altos ingresos, se habría evitado la muerte de 1,3 millones de personas (9). Al mismo tiempo, como era esperable, la ganancia de las empresas por la venta de vacunas y tratamientos para la COVID-19 ha sido abusiva. Cuatro empresas obtuvieron un beneficio sobre ventas de más de ¡90 000 millones de euros! en 2020-2021 (10).

Para lograr la disponibilidad de medicamentos seguros y eficaces, para todas las personas que los necesitan, es preciso que los gobiernos nacionales y la Unión Europea avancen en otro modelo. La propuesta del informe STOA del Parlamento Europeo para crear una infraestructura europea de medicamentos sería un paso en la buena dirección. Al mismo tiempo, los gobiernos deberían impulsar en Naciones Unidas un convenio internacional para el acceso a los medicamentos, que prohibiera las patentes en medicamentos y desligara la financiación de la I+D de los monopolios y los precios abusivos. Los fondos creados en EE. UU. y en la UE para financiar I+D de vacunas para la COVID-19 muestra que es posible crear un fondo global para una investigación abierta y cooperativa, cuyos resultados deberían ser un bien público, con licencias no exclusivas, para desarrollar medicamentos accesibles para todos, a precio de coste.



1. Skeeters K et al. Minnesota Fights Back Against Rising Insulin Costs. Pharmacy Times, Feb 21, 2022. <https://www.pharmacytimes.com/view/minnesota-fights-back-against-rising-insulin-costs>
2. Committee on Oversight and Accountability. Democrats. Chairwoman Maloney Releases Comprehensive Staff Report Culminating the Committee's Sweeping Drug Pricing Investigation. Press Release. 10 December 2021. <https://oversightdemocrats.house.gov/news/press-releases/chairwoman-maloney-releases-comprehensive-staff-report-culminating-the-committee>
3. United Nations. Secretary-General's High Level Panel on Access to Medicines. Final Report. September 2016 <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report>
4. European Parliament. Panel for the Future of Science and Technology (STOA). European pharmaceutical research and development: Could public infrastructure overcome market failures? Coordinator: Massimo Florio. December 2021. [https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU\(2021\)697197](https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU(2021)697197)
5. European Parliament. Mapping of long-term public and private investments in the development of COVID-19 vaccines. Policy Department for Economic, Scientific, and Quality of Life Politics. Autor Massimo Florio y colaboradores. March 2023. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740072/IPOL_STU\(2023\)740072_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740072/IPOL_STU(2023)740072_EN.pdf)
6. Lalani H, et al. US public investment in development of mRNA COVID-19 vaccines: retrospective cohort study. BMJ. March 2023 <https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-073747>
7. Kis Z et al. Pandemic-response adenoviral vector and RNA vaccine manufacturing. Nature npj Vaccines, March 2022. <https://www.nature.com/articles/s41541-022-00447-3>
8. Light DW, Lexchin J. The costs of coronavirus vaccines and their pricing. JR Soc Med, November 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01410768211053006>
9. Moore S et al. Retrospectively modeling the effects of increased global vaccine sharing on the COVID-19 pandemic. Nature Medicine, October 2022. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02064-y>
10. SOMO. Pharma's Pandemic Profits. Pharma profits from COVID-19 vaccines. Esther de Haan, Albert ten Kate. Feb 2023. <https://www.somo.nl/pharmas-pandemic-profits/>



Nuevos paradigmas en el diagnóstico de precisión del cáncer de próstata



Pere Bassa Massanas

Facultativo especialista en medicina nuclear.
Experto en biopsia protástica de Cetir Ascires

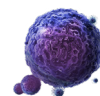
El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente en el hombre en los países desarrollados y su mortalidad se sitúa por detrás del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.

El 90 % de los CP se diagnostican en estadio localizado, el 6 % en localmente avanzado y el 4 % en diseminación.

Escenarios de diagnóstico y aplicación clínica

Clásicamente el diagnóstico precoz del CP se basa en el tacto rectal y en la determinación de los niveles del PSA sanguíneo (antígeno prostático específico).

Los hallazgos anómalos de estos parámetros, además del contexto clínico del paciente (incidencia familiar de CP), inducen a realizar una biopsia dirigida por ecografía prostática por vía generalmente transrectal. En la biopsia ecográfica por vía transperineal, también de larga trayectoria en la práctica clínica pero mucho menos difundida que el acceso transrectal, se accede directamente a la próstata a través de la piel del periné, salvando el recto y, con ello, reduciendo significativamente el riesgo de una complicación infecciosa, y obteniendo además un acceso significativamente mejorado a la próstata anterior, que puede albergar hasta un 20 % de CP. Se trata de una técnica más compleja, que puede ser más molesta para el paciente y, por consiguiente, de uso más restringido a personal experimentado y realización bajo anestesia local, regional e incluso sedación.



El cribado del CP a partir del análisis del PSA es controvertido, realizándose habitualmente en hombres a partir de los 50-55 años y hasta los 70 años. Este cribado ha permitido una disminución de la tasa de mortalidad por CP del 20 %, provocando, no obstante, una elevada tasa de sobretratamiento resultante por la sobredetección en la biopsia del denominado CP clínicamente no significativo (CPns), más benigno y de evolución indolente, para diferenciarlo del CP clínicamente significativo (CPcs), tributario de ser tratado, especialmente en los pacientes con mayor expectativa de vida.

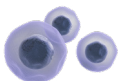
Dado que la mayoría de lesiones tumorales de la próstata no son adecuadamente detectadas en la imagen ecográfica, en la ecografía prostática se incluyen habitualmente muestras de biopsia prostática: un mínimo de 10-12 muestras de tejido, según un patrón de barrido ecográfico y predeterminado y que da preferencia a la zona periférica de la próstata, que es donde el CP se localiza más frecuentemente.

Aun así, el paradigma de la biopsia prostática órgano-aleatoria o sistemática inició un cambio con la introducción de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp). La implementación de la RMmp en el proceso diagnóstico condiciona los nuevos paradigmas de la biopsia de próstata y de las vías de acceso para la toma de las muestras tisulares con el fin de conseguir una biopsia lesión-dirigida más específica y fiable y, al mismo tiempo, evitar con seguridad una biopsia innecesaria en aquellos casos sin hallazgos patológicos.

Los avances tecnológicos producidos en este campo dieron lugar a la aparición de la primera clasificación estandarizada de las lesiones prostáticas en la RMmp (el denominado PIRADS: Prostate Imaging and Reporting and Data System) en 2011, por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital. En 2019 se determinó una actualización fundamental de dicha clasificación (PIRADS v2.1) y que prevalece en la actualidad, gracias de nuevo a los mayores avances técnicos en la resonancia producidos en las secuencias funcionales de difusión y en las secuencias potenciadas en T2 de alta resolución (de ahí el término de resonancia multiparamétrica), teniendo en consideración además el papel que juegan las secuencias con administración de contraste.

Gracias a esta clasificación, que ha permitido una traslación fiable y reproducible de los datos radiológicos al urólogo y/o especialista que realiza la biopsia de próstata, los hallazgos de la RMmp se categorizan

El paradigma de la biopsia prostática órgano-aleatoria o sistemática inició un cambio con la introducción de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp).



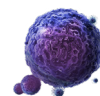
entre “lesiones altamente improbables de albergar un CPcs (PIRADS 1)” hasta la “máxima probabilidad de albergarlo (PIRADS 5)”. Una RMmp considerada negativa y sin hallazgos patológicos sospechosos (PIRADS <3) ofrece seguridad y elevado valor predictivo negativo del cáncer de próstata, que puede llegar a ser del 89 % cuando la sospecha clínica es baja (densidad del PSA <0,15 ng/ml/CC), y permite evitar hasta un 25 % - 28 % de biopsias innecesarias.

Las diferentes metodologías disponibles y los avances producidos en la biopsia de próstata deben ajustarse al riesgo específico de cada paciente, a su comorbilidad y preferencias, con el fin de ofrecer un diagnóstico de precisión que pueda beneficiar su manejo terapéutico posterior.

El impacto clínico de la estrategia basada en la RMmp estriba en que aumenta la eficiencia diagnóstica de la biopsia aleatoria y la calidad de vida del paciente, al reducir el sobrediagnóstico y sobretratamiento respecto al planteamiento de la biopsia tradicional guiada por ecografía.

La RMmp tiene mayor precisión diagnóstica en lesiones tumorales a partir de un tamaño de 5-7 mm y técnicamente existe la posibilidad de realizar la biopsia de próstata dirigida directamente por la RMmp (*in-bore*). Esta metodología permite el acceso directo a la lesión índice de la RMmp en el acto de adquisición del estudio de imagen. No obstante, su disponibilidad es limitada y precisa un coste e infraestructura, curva de aprendizaje y tiempo disponible en la instalación de RM para su realización no desdeñables, y además no permite la obtención de muestras sistemáticas/aleatorias. No obstante, la RMmp tiene limitaciones: por una parte, una menor sensibilidad para la detección del CP en la zona de transición de la próstata, especialmente en el contexto de próstatas adenomatosas o con hiperplasia benigna (HBP). Por otra parte, los nódulos de HBP pueden simular lesiones cancerosas en la RMmp, especialmente en las secuencias de difusión y numerosas lesiones benignas y premalignas como la prostatitis granulomatosa, la adenosis y la neoplasia intraepitelial (PIN) pueden simular un CP.

Existen numerosos estudios con diferente metodología y población que han comparado la eficiencia diagnóstica de la biopsia prostática ecográfica aleatoria/sistemática con la biopsia dirigida por RMmp, con unas conclusiones globales principales de que la biopsia dirigida se asocia a un aumento en la detección del CPcs en un 33 %, especialmente cuando hay varias áreas índice sospechosas en la RMmp, junto con una reducción del 17 % en la detección del CPns en comparación con la biopsia aleatoria: es decir, el estudio guiado detecta un mayor número de CPcs a expensas de reducir el número de enfermedad no significativa, minimizando con ello el sobretratamiento del paciente, y este comportamiento se aplica a los pacientes sometidos a la primera biopsia y a los ya biopsiados con persistencia de sospecha clínica. Además, una reducción en la toma de muestras de biopsia se asocia a una disminución de las complicaciones post-procedimiento, pero también hay el riesgo de infravalorar el grado de la lesión tumoral. También se ha visto que la biopsia dirigida por RMmp es superior a la biopsia sistemática en la detección de tumores más agresivos (con un grupo de grado ISUP ≥ 2), especialmente en el contexto de pacientes ya biopsiados.



No obstante, también se ha visto que la biopsia combinada, dirigida y aleatoria, tiene ventajas significativas en pacientes con sospecha clínica de CP, especialmente cuando el PSA es <10 ng/ml, con un volumen prostático >40 CC o una densidad del PSA $<0,25$ ng/ml/CC.

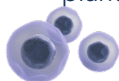
La fusión de imágenes ECO/RMmp y otras expectativas de futuro en el diagnóstico del CA de próstata. La gran ventaja de la tecnología de fusión de imágenes ECO/RMmp se basa en su capacidad para proyectar/localizar espacialmente aquellas áreas índice sospechosas en la RMmp en la imagen ecográfica real sobre la que se obtienen las muestras de tejido prostático (biopsia).

Esta técnica novedosa de diagnóstico de precisión conlleva un coste económico y de infraestructura asociado no desdeñable, y una curva de aprendizaje laboriosa en comparación con la biopsia aleatoria/sistemática tradicional. El aumento de la experiencia del operador conlleva también un aumento en la tasa de detección del CP. La biopsia por fusión exige una cuidadosa atención a la lectura de las imágenes y a la correcta integración o corrección de las diferentes modalidades de imagen implicadas en el proceso en tiempo real.

La tecnología guía al operador en la obtención de las muestras indicadas en las áreas índice sospechosas de la RMmp. La fusión informática reglada de la RMmp con la ecografía ha demostrado en diferentes estudios comparativos una eficiencia y reproducibilidad en manos del profesional experimentado superiores a la denominada fusión cognitiva (fusión visual de la RMmp con la ecografía). Se ha visto además una mejor correlación de los hallazgos de la biopsia con la pieza de prostatectomía (mejor gradación y caracterización del CP).

Esta técnica implica, no obstante, un coste asociado a la propia tecnología utilizada, así como una curva de aprendizaje no desdeñable. También debe tenerse en consideración potenciales inexactitudes en la segmentación de las imágenes de la RMmp y defectos de fusión o discrepancias entre las imágenes RM con la ECO transrectal, teniendo en cuenta que, al fin y al cabo, se trata de dos técnicas de imagen diferentes que se superponen o "fusionan". Aumentar el número de muestras obtenidas de la lesión índice puede minimizar este error y, de este modo, se recomienda tomar más de 2 muestras de las regiones índice sospechosas de la RMmp. Para garantizar un correcto ajuste de las áreas índice de la RMmp a la imagen ecográfica en tiempo real con la que se hace la toma de biopsia, es importante evitar artefactos generados por el movimiento del paciente, por lo que este procedimiento se realiza bajo sedación del mismo, especialmente si la vía de acceso a la toma del tejido prostático es por vía transperineal.

Además de poder establecer el papel definitivo de la biopsia por fusión o guiada con RMmp en el manejo diagnóstico del cáncer de próstata en el futuro, tecnologías emergentes como la radiómica (utilización de algoritmos de caracterización de datos radiológicos masivos) y la inteligencia artificial, así como la microecografía de alta resolución (29 MHz), la elastografía (técnica ecográfica de visualización y cuantificación de lesiones sólidas en tejidos blandos), la utilización de contrastes en ecografía e incluso la aplicación de técnicas morfometabólicas de utilidad establecida para la estadificación locorregional y a distancia del CA de próstata, como la PET/RM con PSMA, seguramente también van a contribuir a mejorar la calidad y fiabilidad de la biopsia dirigida, sugiriendo el mejor planteamiento individualizado para cada paciente, y ayudando al clínico en la consecución de dicho proceso.



La rabia ¿podría volver a ser un problema de salud pública en España?



Rosa Mª Estévez Reboredo

Unidad de Zoonosis. Área de Análisis de Vigilancia Epidemiológica.
Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Resulta incomprensible pensar que, de las dos primeras enfermedades infecciosas para las que el ser humano obtuvo las primeras vacunas, una de ellas se haya conseguido erradicar —la viruela— y la otra —la rabia— siga considerándose en pleno siglo XXI, una de las enfermedades más letales que existe con casi 60 000 defunciones de personas al año.

¿A qué se debe esta circunstancia?

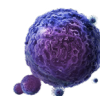
Existen una serie de condicionantes que contribuyen a explicar esta situación.

La rabia es una zoonosis (es decir una enfermedad compartida entre animales y personas), lo que dificulta notablemente el control, a diferencia de los procesos que afectan exclusivamente al ser humano. Las zoonosis se consideran uno de los mayores retos y, a su vez, amenazas para la salud pública actual.

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus cataloga 17 miembros diferentes de virus dentro de esta familia y género, que pueden afectar a distintas especies de mamíferos.

La rabia que puede transmitirse al ser humano está causada por un virus de altísima letalidad, que se mantiene circulante en la naturaleza, ya que afecta a un gran número de mamíferos carnívoros, tanto domésticos como salvajes, permitiendo la existencia de un ciclo silvestre y otro urbano que pueden enlazarse.

Es una enfermedad presente en murciélagos y, aunque en nuestras latitudes no existen quirópteros hematófagos (murciélagos que habitan en otros continentes, se alimentan de sangre y atacan al ganado), la manipulación de estas especies en cualquier país puede suponer un riesgo.



El perro doméstico es el reservorio urbano global y el principal transmisor de la rabia a los seres humanos. Esta transmisión se produce por mordedura de un animal (mamífero) infectado portador del virus en saliva o, por contacto directo de su saliva con laceraciones en la piel. El mayor riesgo se asocia a mordeduras en zonas muy inervadas o cercanas al sistema nervioso central; una vez que el virus alcanza el sistema nervioso, la aparición de sintomatología es irreversible y el desenlace suele ser fatal.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera una de las principales enfermedades tropicales desatendidas (ETD), que afecta fundamentalmente a población vulnerable o de extrema pobreza.

Se trata de un proceso prevenible por vacunación, pero el acceso limitado o inexistente a las campañas de educación sanitaria, profilaxis en perros y al tratamiento postexposición contribuye a incrementar el número de muertes cada año, fundamentalmente en niños.

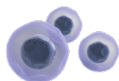
El perro doméstico es el reservorio urbano global y el principal transmisor de la rabia a los seres humanos

Implica un gran impacto social y sanitario, con un gasto anual en el mundo de 4000-6000 millones de euros y, a pesar de los esfuerzos impulsados por la estrategia Mundial de la OMS para la eliminación de la transmisión de la rabia canina para el año 2030, sigue siendo una enfermedad endémica en más de 150 países, estando presente prácticamente en la totalidad de los continentes.

Situación en España

España está libre de rabia humana desde el año 1978. Desde entonces, sólo se han declarado tres casos importados (no autóctonos), que se infectaron en Marruecos y viajaron a España durante el período de incubación de la enfermedad. Aun así, dada la gravedad de la enfermedad, se encuentra incluida en la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y se realiza vigilancia epidemiológica.

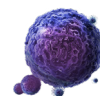
La eficacia de los programas de vacunación antirrábica en animales domésticos (perros, gatos y hurones) permitió la eliminación de la enfermedad en todo el territorio nacional. Pero la cercanía geográfica con países norteafricanos, en los que la rabia es endémica, nos posiciona en un lugar con riesgo de reintroducción de la enfermedad (reemergencia). Esta situación se podría ver agravada por la migración de personas que huyen de las guerras y viajan con sus animales de compañía, constituyendo una amenaza real de introducción de esta grave enfermedad dentro de nuestras fronteras.



Conscientes de esta situación, las autoridades trabajan para el mantenimiento y actualización de protocolos de actuación a todos los niveles y planes de contingencia ante los posibles escenarios que puedan plantearse.

Campañas de educación sanitaria, controles en frontera, la exigencia de viajar con la documentación y la vacunación en regla de las mascotas y el control para la no introducción de especies animales susceptibles de manera ilegal, constituyen medidas cruciales para la prevención y control de la posible entrada de animales infectados a nuestro país.

Se debe trabajar en visibilizar la importancia de mantener la correcta vacunación de los animales de compañía, en particular de perros, gatos o hurones, y en concienciar a la población del trabajo que implica para muchos profesionales el velar por la salud de toda la ciudadanía, haciéndola partícipe del conocimiento de los riesgos que supondría la reemergencia de una enfermedad de tanta gravedad dentro de nuestras fronteras, así como reivindicar su papel e implicación en la salud pública.



Bacterias multirresistentes, la pandemia continua y silenciosa



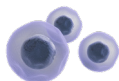
Francisca Vicente

Microbióloga y asesora científica de la Fundación QUAES

La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta al uso de diferentes fármacos. Las bacterias resistentes pueden producir infecciones en el ser humano y en los animales, que son las principales causas de muerte a nivel mundial y más difíciles de tratar que las originadas por microorganismos no resistentes. Todo esto origina el mayor problema sanitario que tiene la humanidad actualmente, ya que los antibióticos están dejando de ser efectivos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, si no se controlan, podrían causar 10 millones de muertes al año en el 2050. Por tanto, ha hecho un llamamiento indicando que se trata de una de las mayores amenazas para la salud mundial. Así, un creciente número de infecciones, como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia o la gonorrea, son cada vez más difíciles, y a veces imposibles de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia. Todo esto llevará a un efecto catastrófico en la economía mundial, con un coste de más de 100 millones de dólares.

Diferentes estudios en 2019 reflejaron que 4,95 millones de personas murieron por enfermedades en las que las bacterias resistentes a antibióticos desempeñaron un papel importante. De éstos, 1,27 millones de muertes fueron el resultado directo de las bacterias multirresistentes, lo que significa que las infecciones resistentes a los medicamentos mataron a más personas que el VIH/SIDA o la malaria. Lo mismo ha sucedido con la reciente pandemia que ha afectado a la humanidad, la COVID-19, y que ha provocado, en su conjunto, millones de muertos y estragos en la sociedad. Sin embargo, su impacto sanitario podría quedar empujado comparado con el que podrían tener las bacterias resistentes a antibióticos en un futuro próximo.



Por ello, la OMS en el 2017 publicó una lista de bacterias que necesitan nuevos antibióticos urgentemente, debido a su alta resistencia a los medicamentos y a lo peligrosas que son para la salud humana. En ella se pone de relieve, especialmente, las bacterias gramnegativas multirresistentes, conocidas por su capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos y que pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse igualmente resistentes. Las infecciones más difíciles de tratar son las que se contraen en los hospitales, las llamadas infecciones nosocomiales, es decir, las que ocurren tras complicaciones de una intervención quirúrgica. De hecho, las infecciones quirúrgicas, causadas por bacterias que penetran a través de la herida, ponen en peligro la vida de millones de pacientes cada año, y contribuyen a la propagación de la resistencia a los antibióticos. Según la OMS, en los países de ingresos económicos bajos y medios, un 11 % de los pacientes operados sufren infecciones.

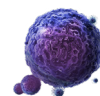
A su vez, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) también apoya estos datos, ya que ha hecho públicos varios informes sobre las infecciones en los quirófanos europeos entre 2018 y 2020 y la tasa de infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en 2018 y 2019.

De forma general, la prevalencia diaria de infecciones en la atención sanitaria en Europa se estima en un 6,5 %, según los últimos datos de 2016-2017. Se estima que durante un día en algún centro sanitario europeo, unos 98 166 pacientes contraen una infección que puede suponer un riesgo en su vida, lo que supone aproximadamente 3,8 millones de pacientes al año.

Además, hay que considerar que la esperanza de vida se ha incrementado en las últimas décadas y específicamente los pacientes oncológicos sobreviven más tiempo, y eso hace que tengamos una población de riesgo, que puede ser afectada con más facilidad por todas las infecciones. La lista de bacterias generada por la OMS crece cada vez más y eso hace que hoy la resistencia antimicrobiana sea un problema de salud pública, calificado en el 2020 por la misma OMS dentro de la lista de problemas sanitarios urgentes de dimensión mundial.

La industria biofarmacéutica está trabajando en crear nuevos antibióticos para tratar las infecciones producidas por bacterias resistentes. Por ello, la industria ha dado respuesta con la formación de AMR Action Fund, una colaboración de más de veinte compañías biofarmacéuticas, que tienen como objetivo llevar

La industria biofarmacéutica está trabajando en crear nuevos antibióticos para tratar las infecciones producidas por bacterias resistentes



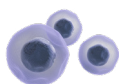
de 2 a 4 nuevos antibióticos a la práctica clínica para el 2030. A través de AMR Action Fund la industria farmacéutica ha unido fuerzas con filántropos, bancos de desarrollo y organizaciones multilaterales, con el fin de fortalecer y acelerar el desarrollo de antibióticos. Sin embargo, el futuro depende no solo del descubrimiento de nuevas terapias, sino del conjunto de la población, ya que esta resistencia se acelera con el uso indebido de estos medicamentos y con la deficiencia de la prevención y control de infecciones. Según la OMS, se pueden adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto y limitar su propagación.

En concreto los expertos llaman a tener un mayor control y prevención de las infecciones en los hospitales, mejorar los diagnósticos de laboratorio, la capacidad de aislamiento, los protocolos de higiene y los programas antimicrobianos. Desde la institución europea, ECDC, piden también protocolos comunes entre los estados miembros y esfuerzos para automatizar los procesos de detección y vigilancia de estas patologías. Al menos el 20 % de estas infecciones son prevenibles con programas de prevención y control. En España se ha establecido el Plan Nacional frente a las Resistencias a Antibióticos (PRAN), lo cual ha facilitado una mejora general en la utilización de antibióticos en los últimos años.

La globalización, el cambio climático y los cambios provocados por los seres humanos en el medio ambiente, entre otros factores, están potenciando la aparición de pandemias debidas a virus zoonóticos en el ser humano, como la reciente pandemia de la COVID-19. Sin embargo, el progresivo aumento de resistencias a antibióticos podría favorecer también la irrupción de epidemias causadas por bacterias. Esto fue lo que ocurrió, por ejemplo, con bacterias como *Klebsiella pneumoniae* (productoras de carbapenemasas, que inactivan uno de los pocos antibióticos efectivos contra estas bacterias). Estas cepas resistentes se detectaron en Estados Unidos y, desde allí, se extendieron a casi todo el mundo, llegando a ser endémicas en algunos países. El enfoque, mediante la colaboración de profesionales de múltiples disciplinas, resulta clave para prevenir y responder de forma eficaz y temprana a los desafíos sanitarios que surgen en la interrelación entre personas, los animales y el medio ambiente.

Además, hay que considerar que el avance en el desarrollo en diferentes tecnologías moleculares, como la secuenciación de genomas completos, será de mucha utilidad para conocer las resistencias a antibióticos y cómo se originan. Por otra parte, el control de la vigilancia epidemiológica es esencial para controlar cómo evoluciona esta problemática.

En resumen, la resistencia a los antibióticos está poniendo en riesgo los logros de la medicina moderna. Dada la facilidad y la frecuencia con que se desplazan ahora las personas, la resistencia a los antibióticos es un problema de dimensiones mundiales. Las resistencias a antibióticos no solo impactan sobre la salud humana, también lo hacen sobre la economía. El Foro Económico Mundial (2013) incluye las resistencias a antimicrobianos como uno de los factores que afectan al desarrollo económico. En este sentido, el Banco

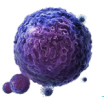


Mundial estima que las resistencias reducirían el producto interior bruto en un 1,1 % para 2050. En caso de elevadas resistencias, el impacto sería del 3,8 %.

En general, el mundo necesita antibióticos para contrarrestar la aparición de bacterias resistentes, principalmente gramnegativas, sin embargo, detener la aceleración de la resistencia antimicrobiana depende de muchos sectores de la sociedad: de los gobiernos al crear políticas públicas que eduquen a la población en general, y la generación de inversión sostenible para la producción de nuevos antibióticos; de todos los sanitarios, al seguir los protocolos del uso de estos medicamentos (antibióticos) en sus tratamientos y en la educación de sus pacientes; la industria farmacéutica, al seguir trabajando en investigación y producción de nuevos agentes terapéuticos, y de toda la población, al informarnos sobre la prevención de infecciones y el uso correcto de los antibióticos.

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906281?form=fpf>

<https://elmedicointeractivo.com/los-profesionales-sanitarios-se-unen-para-pedir-laimplementacion-de-one-health/>



Consecuencias de la menopausia en la mujer y los síntomas asociados



Antonio Cano

Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universitat de Valencia. Jefe del Grupo de Investigación en Salud de la Mujer del Instituto de Investigación INCLIVA

Introducción

La menopausia es el cese permanente de los ciclos menstruales, secundarios al agotamiento de la capacidad de producir estrógenos, las hormonas consideradas como típicamente femeninas, por parte de los ovarios. La definición de menopausia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requiere que haya transcurrido un año desde el último período menstrual en ausencia de otra causa fisiológica o patológica obvia. La menopausia, por lo tanto, solo puede identificarse retrospectivamente.

Transición hacia la menopausia

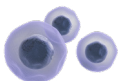
Aunque la forma en que la menopausia se instaura cambia en cada mujer, se distinguen 3 fases claras:

1. Fase subclínica

La característica clave es la ligera reducción en la duración del ciclo. Hay ya un trasfondo hormonal, porque una hormona producida en la hipófisis, la FSH, comienza a incrementarse.

2. Perimenopausia/transición menopáusica

Aquí es ya frecuente que haya irregularidad en los ciclos menstruales. La base de ello es la producción subóptima de estrógenos, lo que resulta insuficiente para mantener el juego hormonal de un ciclo normal. Perimenopausia es el término utilizado para definir este período, que se prolonga hasta un año después de la última menstruación. La perimenopausia puede tener una duración variable, hasta cuatro o cinco años en algunas mujeres.



Junto a la irregularidad del ciclo, son motivos frecuentes de consulta durante la perimenopausia los síntomas menopáusicos como sofocos, cambios de humor, tensión premenstrual, etc.

3. Posmenopausia

El último período menstrual marca el inicio de la posmenopausia, que se extiende por el resto de la vida. El factor clave es una producción insuficiente de estrógenos, que ya no consigue hacer crecer al endometrio, la mucosa interna del útero, para que luego se descame y origine el sangrado característico.

Síntomas acompañantes

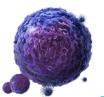
La caída de estrógenos desencadena sofocos, que son oleadas de calor que aparecen intermitentemente, y que en algunas mujeres son intensos, e incluso incapacitantes, porque les obliga a interrumpir su actividad en ese momento. También pueden presentarse por la noche, e interrumpir el sueño.

Los sofocos son detectados en alrededor del 80 % de las mujeres, pero sólo un 20 %-25 % los califica como moderados-severos. La media de duración es 7 años, pero hay bastante variabilidad. En un reciente estudio hecho en países europeos, un 3 % de la población los definía como altamente molestos en el trabajo, y alrededor del 12 % cuando se trataba de interferencia con el sueño o con el estado de ánimo. Hoy sabemos que los sofocos se producen porque las neuronas que gobiernan el centro termorregulador en el cerebro, es decir, nuestro termostato personal, son sensibles a una pequeña proteína que se llama neurocinina. La neurocininase une a receptores específicos, de forma que un exceso de neurocinina baja el umbral del centro termorregulador y hace que, en condiciones en que la mayoría se encuentra cómoda, estas mujeres reaccionen como si se estuviera produciendo una ola de calor. Lo interesante es que la neurocinina se produce en neuronas que son sensibles a estrógenos. La falta de estrógenos desencadena una liberación masiva de neurokinina, con los efectos ya comentados.

Síndrome genitourinario

La región genitourinaria, es decir, la vulva y la vagina, así como la uretra, es muy sensible a las modificaciones de estrógenos, de forma que con el tiempo, desarrolla un estado de atrofia y pérdida de colágeno en alrededor de la mitad de las mujeres. Eso se traduce en relaciones sexuales dolorosas, sensación de

**La menopausia es el cese permanente
de los ciclos menstruales**



sequedad y quemazón, y prurito. También es frecuente el escozor al orinar sin que haya una verdadera infección, simplemente por la inflamación asociada a este estado atrófico.

Otros síntomas

Alteraciones en el sueño, que alcanzan a un 30 % durante la transición a la menopausia, y que llega a un 40 % a partir de la menopausia. Lo más frecuente es despertares intermitentes. No está claro qué parte es genuina y qué parte es secundaria a los propios sofocos, que despiertan a un número considerable de mujeres.

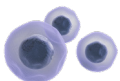
Otros síntomas son las disfunciones sexuales, concretamente el síndrome que se llama del deseo sexual hipoactivo, los dolores osteoarticulares, y los cambios en el estado de ánimo, que no llegan a ser una verdadera depresión. Hay un número de mujeres, sobre todo si han sufrido de síndrome de disforia como componente del síndrome de tensión premenstrual, que presentan más susceptibilidad.

Hay susceptibilidad a ciertas enfermedades, particularmente la osteoporosis posmenopáusica.

Tratamiento

El más adecuado, porque ataca al problema en su raíz, es el tratamiento hormonal, que en mujeres con menopausias tempranas o que están entre 50 y 60 años, es muy seguro y aporta beneficios en síntomas y en riesgos, como la mencionada osteoporosis.

Hay mujeres, no obstante, que no desean o no pueden tomar tratamiento hormonal. Un grupo de fármacos altamente novedosos, constituidos por los antagonistas de los receptores de neurocinina. Se trata de fármacos que se adhieren a los receptores de neurocinina en las neuronas del centro termorregulador, e impiden que la neurocinina actúe. Es un método altamente eficaz e ingenioso, que no es hormonal. El fezolinetant es el primero que acaba de ser aprobado para su comercialización en Estados Unidos con el nombre de Vezoah.



Prevención del cáncer de pulmón



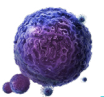
Rodolfo Chicas Sett

Oncólogo radioterápico y coordinador del Programa de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón de Ascires

El cáncer de pulmón representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en todo el mundo, y su impacto en España y en otros países sigue siendo preocupante. En las últimas décadas, se ha observado un aumento significativo en la incidencia de esta enfermedad. Según el informe publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estima que este año se diagnosticarán alrededor de 31 282 nuevos casos de cáncer de pulmón en España. A nivel mundial, se proyecta que esta enfermedad

provocará más de 1,8 millones de muertes anuales. Estas cifras alarmantes destacan la necesidad de tomar medidas eficaces para la prevención y diagnóstico precoz del cáncer de pulmón.

El tabaquismo es la principal causa del cáncer de pulmón, siendo responsable de aproximadamente el 85 % de los casos. En España, la prevalencia del hábito tabáquico es alarmante, con un 23,3 % de hombres y un 16,4 % de mujeres que son fumadores habituales. Según la encuesta ESTUDES sobre el consumo de drogas en enseñanzas secundarias en España, se estima que alrededor de 170 000 estudiantes de secundaria comenzaron a fumar en el año 2021. Además, las estadísticas sobre el uso de cigarrillos electrónicos también son llamativas, con un 44 % de los adolescentes que reportan haber vapeado en el último año. Por lo tanto, la medida más efectiva para prevenir el cáncer de pulmón es evitar el consumo de tabaco. Dejar de fumar y evitar la exposición como fumador pasivo son acciones clave para reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Además del tabaquismo, la exposición al radón, un gas radioactivo presente en algunas viviendas, y la exposición a sustancias químicas cancerígenas en entornos laborales también pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón. Es importante destacar que existen otras causas no relacionadas con los factores mencionados anteriormente que también pueden dar lugar al cáncer de pulmón, como alteraciones genéticas y/o moleculares en algunos pacientes.



Otro aspecto fundamental en la prevención del cáncer de pulmón es la implementación de programas de cribado mediante tomografía de baja dosis. Esta prueba puede detectar lesiones pulmonares pequeñas que podrían ser indicativas de cáncer en etapas tempranas, cuando el tratamiento es más efectivo. La supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón está estrechamente relacionada con la etapa en la que se diagnostica la enfermedad. Lamentablemente, más del 50 % de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, con presencia de metástasis, mientras que menos del 20 % se encuentra en etapas iniciales, que son susceptibles de un tratamiento curativo. Por esta razón, la implementación de programas de cribado permitiría la detección temprana del cáncer de pulmón, lo que aumentaría las posibilidades de curación y beneficiaría a un mayor número de pacientes.

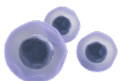
Varios ensayos clínicos han evaluado la efectividad del cribado con tomografía de baja dosis en la detección temprana del cáncer de pulmón. Uno de los estudios más importantes es el Estudio Nacional de Cribado del Cáncer de Pulmón (NLST, por sus siglas en inglés), llevado a cabo en Estados Unidos. Los resultados de este estudio demostraron que el cribado con tomografía de baja dosis puede reducir la mortalidad

por cáncer de pulmón en un 20 % en comparación con la radiografía de tórax convencional. Otro estudio relevante es el Estudio Europeo de Cribado del Cáncer de Pulmón (NELSON, por sus siglas en inglés), realizado en países europeos. Este estudio también encontró una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de pulmón en el grupo de personas sometidas al cribado con tomografía de baja dosis. Estos resultados clínicos respaldan la implementación de programas de cribado de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en personas de alto riesgo, como fumadores o exfumadores.

¿Qué pasa si en la tomografía me encuentran una lesión sospechosa de cáncer de pulmón?

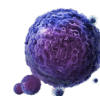
En caso de obtener un resultado positivo en una prueba de cribado, es fundamental contar con un diagnóstico preciso y un plan de tratamiento adecuado. El tratamiento del cáncer de pulmón puede variar según la etapa de la enfermedad y las características individuales del paciente. En las etapas tempranas, la cirugía es el tratamiento recomendado. Sin embargo, en aquellos pacientes que no pueden someterse a una cirugía o la rechazan debido a los riesgos quirúrgicos, la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT, por sus siglas en inglés) ha demostrado resultados muy similares en el control del cáncer de pulmón comparados con la cirugía. Este tratamiento utiliza radiación de alta precisión para dirigirse específicamente al

El tabaquismo es la principal causa del cáncer de pulmón, siendo responsable de aproximadamente el 85 % de los casos



tumor, minimizando el daño a los tejidos sanos circundantes. La SBRT ha reportado altas tasas de control tumoral y una menor toxicidad en comparación con la radioterapia convencional.

En resumen, la prevención del cáncer de pulmón a través de medidas como la evitación del tabaquismo y la adopción de estilos de vida saludables es fundamental para reducir la incidencia y mortalidad de esta enfermedad. Los programas de cribado con tomografía de baja dosis han demostrado ser efectivos en la detección temprana del cáncer de pulmón, lo que puede mejorar significativamente las tasas de supervivencia y curación. En este sentido, es importante destacar que en Ascires, actualmente disponemos de un programa de detección precoz de cáncer de pulmón, con un equipo médico multidisciplinario especializado en esta área. Nuestro programa es pionero en la Comunidad Valenciana y Cataluña, y seguimos rigurosamente las pautas y recomendaciones internacionales establecidas. Estamos comprometidos con la detección temprana y el tratamiento efectivo del cáncer de pulmón, priorizando la salud y el bienestar de nuestros pacientes.



¿Debemos normalizar vivir cansados?



Asier Bengoechea Calafell

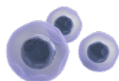
Especialista en neumología de Clínicas Biomédicas Ascires

La preocupación por los problemas relacionados con el sueño tiene una de sus primeras manifestaciones en el mundo del arte. El género literario ha sido el que históricamente nos ha proporcionado una primera toma de contacto con las cuestiones derivadas de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Así, es posible encontrar descripciones de sujetos obesos con alteraciones del sueño repartidas a lo largo de la historia de la literatura: desde algunos

manuscritos realizados en la antigua Roma, a obras de la literatura clásica inglesa del siglo XVI, hasta llegar a nuestros días. Pero ha sido por medio de la sensibilidad literaria de Charles Dickens, y a través de una de sus obras más conocidas: *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*, donde se describieron de una forma muy detallada los problemas cotidianos derivados de la asociación obesidad-somnolencia diurna.

En esta obra se describía la vida de Joe, un muchacho obeso que destacaba por su tendencia a quedarse dormido en las circunstancias más inverosímiles. A raíz de este relato, el término *Síndrome de Pickwick* se traspasó de la literatura a la ciencia, utilizándose para designar una entidad caracterizada por la coexistencia de las características que definían a dicho personaje: obesidad y somnolencia diurna. Así, en este síndrome, descrito ya desde el punto de vista científico por Burwell en 1956, se agrupan una serie de manifestaciones que definen una compleja entidad clínica variada que se caracteriza por la presencia de obesidad, somnolencia diurna, hipoventilación diurna (hipercapnia), policitemia secundaria e insuficiencia cardíaca congestiva.

Centrándonos en lo puramente científico debemos hablar de la apnea obstructiva del sueño (AOS) como un trastorno cada vez más prevalente, caracterizado por la presencia de pausas respiratorias (apneas) durante el sueño. Las apneas o hipopneas se caracterizan por una oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior (VAS), que limita el paso del aire hacia los pulmones durante el sueño. Este colapso de las vías respiratorias puede originar una interrupción completa, con una obstrucción total de la luz de la vía aérea (apnea), o parcial, con una reducción del flujo aéreo (hipopnea).



La AOS se considera una enfermedad muy prevalente. Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en EE.UU., Australia, India, China, Corea y Europa muestran una prevalencia del 3 % al 7 % para la población adulta masculina y del 2% al 5 % para las mujeres. Es, por tanto, aproximadamente, 2-3 veces más común en los hombres que en las mujeres. Esta prevalencia aumenta claramente con la edad. Así, estudios llevados a cabo en España evidencian que entre un 4,7% y un 7,8 % de la población general mayor de 40 años cumple los criterios de un AOS grave. Con el aumento de la edad de las mujeres y la menopausia, desaparece el factor protector hormonal y las prevalencias se van igualando entre ambos sexos. Sospecharemos la enfermedad cuando el paciente mencione alguno de los siguientes síntomas:

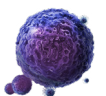
- Somnolencia diurna.
- Sueño no reparador.
- Cefalea matutina.
- Ahogos nocturnos presenciados.
- Pérdida de capacidad intelectual.
- Micción nocturna frecuente (más de dos veces).
- Sequedad orofaríngea.
- Sueño agitado.

La AOS está asociada con el deterioro de la calidad de vida, la presencia de hipertensión arterial, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y el aumento de accidentes de tráfico, aceptándose un exceso en las tasas de mortalidad asociadas a la misma.

Una vez sospechada la existencia de AOS, la única forma de confirmar o descartar su presencia es hacer un estudio del sueño. Existen dos pruebas diferentes:

- Polisomnografía: implica dormir una noche en el hospital. Tiene la ventaja de que aporta más información, pero obliga a dormir fuera de casa y es posible que este hecho genere lo que se llama "efecto laboratorio": el sueño es más superficial y menos representativo.
- Poligrafía respiratoria: se realiza con un equipo portátil en el domicilio del paciente. El número de sensores es inferior, por lo que algunas variables no se registran, pero a cambio al dormir en su propio domicilio hay menos efecto laboratorio y es más representativa.

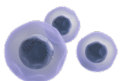
El tratamiento de la AOS tiene como objetivo normalizar la estructura del sueño, así como evitar las desaturaciones, consiguiendo revertir de esta forma los signos y síntomas de la enfermedad y obtener una mayor calidad del sueño. La recomendación general en el tratamiento es disminuir los factores de riesgo que agravan la AOS, y reducir los costes, tanto directos sanitarios como indirectos, incurridos por los propios pacientes que padecen esta enfermedad.



Las principales alternativas de tratamiento son:

- Medidas generales que deben aplicarse siempre a todos los pacientes con SAOS. Las más importantes son pérdida de peso, eliminar la ingesta de alcohol por la noche, dormir en decúbito lateral, y evitar medicación ansiolítica y sedantes.
- Tratamiento médico: CPAP. Es un dispositivo que mantiene las vías aéreas abiertas aplicando una presión positiva continua de tal manera que “empuja” a la vía aérea permitiendo el paso del aire. Puede llegar a solucionar la AOS en un 80 % de los casos.
- Dispositivo de avance mandibular: es una férula doble (una en la arcada superior y otra en la inferior) que adelanta unos milímetros la mandíbula del paciente mientras duerme para facilitar el paso del aire.
- Tratamiento quirúrgico: la cirugía del sueño tiene como objetivo reducir la colapsabilidad de la vía aérea superior durante el sueño.

La AOS está asociada con el deterioro de la calidad de vida, la presencia de hipertensión arterial, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y el aumento de accidentes de tráfico, aceptándose un exceso en las tasas de mortalidad asociadas a la misma



El (largo) camino de la investigación biomédica



Anna García-Elias Heras

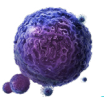
PhD. Coordinadora de investigación y ensayos clínicos de Cetir Ascires. Barcelona

Los avances médicos son consecuencia de los avances en la investigación. Para que haya cambios sustanciales a la hora de abordar una enfermedad (desde su diagnóstico, tratamiento o seguimiento) se necesita una inmensa y ardua labor de investigación detrás. Se dice que la investigación en el campo de la salud o la biomedicina es lenta, y en la mayoría de los casos es así, y la palabra incluso se queda corta. Y lo es, porque el camino que tiene que seguir una idea hasta que se materializa en un fármaco, en un kit

diagnóstico o en otra herramienta, es largo, metódico y frecuentemente lleno de obstáculos burocráticos y/o económicos.

Todo empieza con una idea. Esa idea desencadena una hipótesis, y esa hipótesis un proyecto de trabajo. Estamos en la fase que se conoce como investigación básica donde el objetivo es generar conocimiento. En esta fase se trabaja mayoritariamente en los laboratorios de investigación, y generalmente (pero no exclusivamente) con financiación pública y modelos teóricos y/o celulares. Se diseñan experimentos científicos inequívocos que permitan validar las hipótesis y a partir de la interpretación de los resultados, se van ampliando los conocimientos sobre lo que se esté estudiando. Esta fase es mayoritariamente de acceso público y los conocimientos obtenidos se publican y divulgan en artículos científicos, congresos u otros foros.

A medida que aumenta el conocimiento de, pongamos el caso, las bases moleculares y celulares de una enfermedad, crecen las posibilidades de encontrar dianas terapéuticas. Estas son las moléculas o proteínas sobre las cuales podemos generar fármacos. Una vez encontrada una diana terapéutica, se diseñan potenciales fármacos que la reconozcan y la puedan modular (inactivar, activar, modificar, silenciar, destruir, etc.). Ojo, que esta frase que yo he escrito en 23 palabras puede significar años y años de trabajo y de prueba y error.



Pero supongamos que ya tenemos un fármaco que actúa de la forma que queremos sobre la diana que queremos. Aquí empezará la investigación preclínica. El objetivo de esta fase es establecer las características del fármaco. Para ello, se someten a pruebas de farmacodinámica (qué hace ese fármaco en el cuerpo), pruebas de farmacocinética (qué hace el cuerpo sobre el fármaco), pruebas de toxicidad y otras muchas pruebas que tiene que pasar hasta que sea seguro usarlo en un humano. A diferencia de la investigación básica, esta fase y las posteriores ya no son públicas. Se financian mayoritariamente con capital privado, y la investigación es capitaneada por una empresa o *start-up* privada.

Muchas veces esta fase se lleva a cabo usando modelos animales. A pesar de las controversias y cuestiones éticas que pueden surgir por el uso de estos modelos, que darían para otro artículo de *Retos COVID-19*, la información obtenida en estos estudios es muy útil y necesaria para reducir los riesgos a la hora de empezar las pruebas en humanos. Aquí se valoran no solo los efectos de toxicidad aguda, sino también efectos secundarios, efectos a largo plazo o efectos sobre la reproducción.

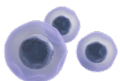
Y una vez se ha llegado aquí, empieza la última de las fases, la investigación clínica, muchas veces referida a ella como ensayo clínico. Aquí es donde se da el salto al humano y, si se me permite la expresión, se cruzan los dedos esperando que ese fármaco dé los resultados esperados.

Porque, aunque en los modelos teóricos, celulares o animales se haya observado el efecto deseado, el salto a la especie humana, compleja como pocas, es un gran salto.

La investigación clínica, que también será larga, se divide en cuatro fases. Aquí hay que puntualizar que, dependiendo de la enfermedad, los ensayos clínicos podrán ser más o menos complejos y con sus particularidades, pero si generalizamos, las fases clínicas son:

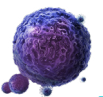
- Fase 1. Se recluta un grupo más bien reducido de personas que acostumbran a ser controles sanos. En esta fase se determina si el fármaco es seguro y se pueden probar diferentes rangos de dosis. También se puede buscar el mejor modo de administrarlo.

Para que haya cambios sustanciales a la hora de abordar una enfermedad (desde su diagnóstico, tratamiento o seguimiento) se necesita una inmensa y ardua labor de investigación detrás



- Fase 2. Se establece la dosis terapéutica y, en un grupo más grande que en la fase 1, se determina si el fármaco puede tener el efecto deseado. En esta fase, y en todas las posteriores, ya se reclutan personas con la enfermedad de estudio.
- Fase 3. Si un fármaco pasa a la fase 3, se presume que tiene efecto terapéutico y es donde se determina el grado. Para ello, se recluta un gran número de personas. Aquí es donde también se determina si este fármaco es mejor que otro tratamiento estándar, si es que lo había.
- Fase 4. Es la fase de vigilancia. Aquí nos encontramos el fármaco ya comercializado y al alcance de cualquier persona o médico que busque tratamiento. El objetivo de esta fase es poder monitorear los efectos a largo plazo.

Y así, después de años de investigación y de muchos recursos invertidos, se pasa de esa idea inicial a tener un fármaco en el mercado, ...pero, sin duda, el camino merece la pena.



El surfactante pulmonar y el mantenimiento de una superficie respiratoria operativa



Jesús Pérez Gil

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)

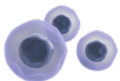
El origen

Cuando los vertebrados hicieron su transición a la vida aérea y pasaron a obtener el oxígeno necesario para su metabolismo a partir de la respiración pulmonar, necesitaron hacer frente a un problema físico de primera magnitud. El pulmón de anfibios, reptiles, aves y mamíferos debe mantener abierta una superficie suficiente de

intercambio gaseoso con el aire, que debe además renovarse de forma continuada para asegurar el suministro de oxígeno. Ello supone el establecimiento de una interfase aire-líquido, la frontera entre los dos medios, entre el epitelio del pulmón, con las células inmersas en un ambiente acuoso, y el aire que entra y sale de forma continuada. En esa frontera, las moléculas de agua expuestas al aire soportan un balance de fuerzas de cohesión, lo que conocemos como tensión superficial, que tiende a reducir al mínimo la superficie de agua expuesta y que, por tanto, se opone con gran resistencia al incremento de superficie epitelial asociado a la expansión pulmonar necesaria para introducir aire en cada inspiración. La evolución ofreció una respuesta a este problema fundamental de la física interfacial con la aparición del sistema surfactante pulmonar.

Composición y estructura-función

Este surfactante pulmonar es un complejo de lípidos (grasas) y proteínas que sintetizan unas células especializadas del epitelio respiratorio, los neumocitos tipo II, que tiene la propiedad de adsorberse rápidamente a la interfase aire-líquido, interponiéndose entre las moléculas del medio acuoso que recubre el epitelio y el aire, haciendo que la tensión superficial se reduzca a valores mínimos. Ello reduce enormemente el esfuerzo que supone abrir de forma repetitiva la nueva superficie al intercambio gaseoso en cada ciclo respiratorio. En el pulmón humano, se calcula que, en ausencia de este sistema surfactante, sería necesario gastar más del 60 % de la energía obtenida del alimento diario solo para el trabajo mecánico de



la respiración. Sin embargo, la respiración sólo consume aproximadamente un 3 % de esa energía diaria, y esto es gracias a la reducción eficiente de la tensión superficial que produce el surfactante en la superficie de los alveolos.

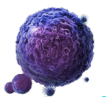
La función tensioactiva del surfactante se debe a sus componentes lipídicos, particularmente ricos en fosfolípidos con cadenas de ácido graso saturadas, sin dobles enlaces ni acodamientos de cadena, lo que facilita su empaquetamiento en películas altamente condensadas durante la espiración, cuando se vacían los pulmones, lo que lleva a una práctica eliminación de las fuerzas de tensión superficial. Los neumocitos disponen de rutas metabólicas y enzimas especializadas que remodelan los fosfolípidos para enriquecerlos en estos ácidos grasos saturados que otorgan máxima capacidad tensioactiva al surfactante.

Sin embargo, los fosfolípidos del surfactante no pueden desarrollar esta función física por sí solos, pues tienen muy poca afinidad por transferirse a la interfase aire-líquido respiratoria. Entra en juego entonces la actividad de ciertas proteínas especializadas, las proteínas SP-B (*surfactant protein B*) y SP-C (*surfactant protein C*), cuya acción es movilizar los fosfolípidos hasta la interfase, dotando además de estabilidad a las películas interfaciales para que resistan las fuerzas mecánicas desarrolladas a lo largo de miles de ciclos de compresión-expansión respiratoria. Estas proteínas tienen un carácter muy hidrofóbico y se integran junto con los lípidos en las capas de surfactante. Resulta muy interesante que además de estas proteínas, formen parte del surfactante otras proteínas, las llamadas SP-A y SP-D, que no son tan importantes para la función biofísica, pero sí para defender la enorme superficie expuesta en el pulmón al aire que proviene del medio exterior. SP-A y SP-D pertenecen a la familia de las colectinas, proteínas del sistema inmune innato con capacidad de unirse a la superficie de bacterias, virus o alérgenos, marcándolos para su eliminación por el sistema inmune. Así, la misma estructura que recubre por completo la superficie respiratoria juega simultáneamente los dos papeles, estabilización física y protección frente a la potencial entrada de patógenos.

Disfunción del sistema surfactante: patologías y sus terapias

En el desarrollo fetal, los pulmones maduran y empiezan a producir surfactante en la última etapa de la gestación, alrededor de la semana 35, cuando se están preparando para vaciarse de líquido amniótico tras el nacimiento, establecer la interfase aire-líquido respiratoria en el neonato y comenzar la respiración aérea. Es entonces cuando se activan las rutas metabólicas de síntesis de fosfolípidos saturados y la expresión de los genes de las proteínas del surfactante. Si por cualquier circunstancia se produce un nacimiento prematuro antes de la madurez pulmonar, los pulmones del recién nacido no pueden llenarse de aire y mantenerse abiertos de forma estable y se genera lo que se denomina como síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN), con una elevada mortalidad.

Son conocidos casos como el de un hijo del Presidente Kennedy, que falleció por culpa de este síndrome. En la actualidad ese niño habría probablemente sobrevivido, pues actualmente estos recién nacidos muy

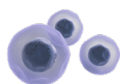


prematuros son tratados tan pronto como es posible tras el nacimiento con una dosis de surfactante exógeno administrada por vía endotraqueal, lo que permite la apertura de sus pulmones de forma eficiente. A partir de ese momento, el propio trabajo de la respiración, una vez establecida, estimula la maduración y síntesis del surfactante propio, de forma que estos niños no suelen necesitar más que una dosis de surfactante terapéutico.

Es destacable que los surfactantes clínicos que se utilizan para rescatar niños muy prematuros se obtienen en su mayoría de pulmones de origen animal, pues aún no hemos sido capaces de producir alternativas humanizadas a partir de la producción biotecnológica de proteínas del surfactante pulmonar humano. Una línea importante de investigación en surfactante pulmonar busca desarrollar nuevos surfactantes terapéuticos humanizados, en suficiente cantidad y a coste razonable, para poder mejorar y extender la terapia con surfactante a esta y otras patologías respiratorias.

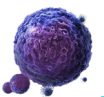
La evolución ofreció una respuesta a este problema fundamental de la física interfacial con la aparición del sistema surfactante pulmonar

Otro problema diferente al de los neonatos prematuros, y de una prevalencia mucho mayor, es el del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a inflamación y daño pulmonar, que puede tener múltiples orígenes, incluido la neumonía asociada a COVID-19. Como consecuencia de ese daño, de la liberación de mediadores inflamatorios y la activación del sistema inmune, se produce una disrupción de la barrera alveolo-capilar y la salida a los espacios aéreos de sangre y componentes plasmáticos, lo que se conoce como edema. Muchos de estos componentes dan lugar a la inactivación de la función tensioactiva del surfactante por mecanismos que solo se conocen parcialmente, y que llevan en consecuencia al colapso de los espacios alveolares, que no pueden mantenerse abiertos de forma estable. La resolución de este tipo de problemas en niños y adultos, que en los casos más severos requiere de entubación y de aplicación de ventilación mecánica asistida, no es tan accesible como en el distrés de los neonatos que poseen pulmones inmaduros pero sanos, pues la mayor parte de los surfactantes terapéuticos actualmente en uso no están disponibles en cantidad suficiente y son además altamente susceptibles a inactivación. El desarrollo de mejores terapias depende en consecuencia de una mayor investigación de los mecanismos de inactivación del surfactante en contextos de daño, y su aplicación al desarrollo de surfactantes clínicos humanizados y más eficientes, resistentes a inactivación.



El surfactante como vehículo de fármacos

Una última línea de investigación relacionada con el uso terapéutico de surfactantes pulmonares tiene que ver con su aplicación como vehículo para la administración de fármacos por la vía inhalada. Las terapias inhaladas mediante aerosoles parten del principio de convertir el principio activo que se desea administrar en diminutas partículas, de menos de 1 micra (una milésima de milímetro) de tamaño, que puedan ser impulsadas mediante un gas propelente. Solo las partículas suficientemente pequeñas son capaces de alcanzar por el aire, si se administran con la suficiente energía, los espacios alveolares, y ello de una forma poco eficiente. Sin embargo, el surfactante terapéutico que se administra a los niños prematuros, se libera en forma de un simple "bolo" endotraqueal, y son las propias características del material surfactante las que hacen que éste se adsorba a la interfase aire-líquido del pulmón y, a través de ella, viaje hasta recubrir por completo toda la superficie respiratoria, desde la tráquea a los alveolos. Recientes estudios han demostrado que si un fármaco se incorpora adecuadamente en preparaciones de surfactante clínico, estas pueden impulsarlo y distribuirlo eficientemente por todo el pulmón. Esto puede abrir oportunidades muy novedosas para tratamientos por vía inhalada, incluyendo la posibilidad de administración sistémica de fármacos que no pueden usarse por la vía oral, como péptidos y proteínas.



Colección RETOS; nº 3
ISSN 3020-8815
Director científico David Moratal

Edición a cargo de Cátedra UPVAscires/QUAES

Edita
edUPV, 2024
Ref.: 6766_01_01_01

© de los textos: sus autores

ISBN: 978-84-1396-230-6

DOI: <https://doi.org/10.4995/RETOS.2024.676601>



Retos en biomedicina / edUPV

Se permite la reutilización de los contenidos mediante la copia, distribución, exhibición y representación de la obra, así como la generación de obras derivadas siempre que se reconozca la autoría y se cite con la información bibliográfica completa. No se permite el uso comercial y las obras derivadas deberán distribuirse con la misma licencia que regula la obra original.

CÁTEDRA



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



edUPV

Universitat Politècnica de València

www.fundacionquaes.org/retos-biomedicina