

Monodosis

¿Se puede asegurar que un elevado consumo de carne roja es cancerígeno?

En los últimos meses, quizá años, han sido numerosas las noticias que han surgido en los medios de comunicación sobre el potencial efecto cancerígeno de un consumo elevado de carne roja y/o procesada. No obstante, si se recurre a las opiniones de expertos y a la bibliografía científica, hay cierta controversia en los resultados y resulta difícil extraer conclusiones sólidas.

De hecho, solo unos pocos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado adecuadamente el efecto de una reducción del consumo de carne roja en variables clínicas a largo plazo. A fin de resumir y comprender críticamente la evidencia disponible sobre el efecto de un menor consumo frente a un mayor consumo de carne roja en la incidencia de eventos cardiometabólicos y cáncer en adultos, una reciente revisión sistemática ha analizado todos los trabajos publicados al respecto y registrados en las principales bases de datos clínicas sin restricción de fechas (en EMBASE, CENTRAL, CINAHL, Web of Science y ProQuest, hasta julio de 2018, y en MEDLINE hasta abril de 2019) ni de idiomas. Se centró el foco sobre aquellos estudios aleatorizados que comparaban dietas que diferían en al menos 1 porción de carne roja por semana durante 6 meses o más.

Tras un análisis de la evidencia por dos equipos revisores independientes, los resultados apuntan a que, de los 12 ensayos candidatos a ser evaluados, un solo ensayo que incluyó a 48.835 mujeres es el que proporciona la evidencia de mayor calidad, si bien aún de escasa certidumbre, de que las dietas bajas en carne roja pueden tener poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas (HR: 0,99; IC_{95%} 0,95-1,03), sobre

la mortalidad cardiovascular (HR: 0,98; IC_{95%} 0,91- 1,06) y sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular (HR: 0,99; IC_{95%} 0,94-1,05). Ese ensayo también proporcionó una certidumbre de baja a muy baja de que las dietas bajas en carne roja pueden tener poco o ningún efecto sobre la mortalidad total por cáncer (HR: 0,95; IC_{95%} 0,89-1,01) y la incidencia de dicha patología, incluyendo el cáncer colorrectal (HR: 1,04; IC_{95%} 0,90-1,20) –el que en mayor medida se ha asociado con el consumo de carne roja– y cáncer de mama (HR: 0,97; IC_{95%} 0,90-1,04).

No obstante, son diversas las limitaciones de la evidencia que impiden sacar conclusiones tajantes, debido al escaso número de estudios (la mayoría de los cuales evaluó variables surrogate), al empleo de comparadores muy heterogéneos y las pequeñas diferencias en el consumo (entre las dietas calificadas como de alto consumo frente a las de bajo consumo). En resumen, una evidencia de certidumbre baja a muy baja sugiere que las dietas en que se restringe el consumo de carne roja pueden tener poco o nulo efecto sobre los principales resultados cardiometabólicos y la mortalidad e incidencia del cáncer.

Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C *et al.* Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2019. DOI: 10.7326/M19-0622.

La anticoagulación prolongada, una nueva vía de investigación en la enfermedad de Alzheimer

Desde la asunción de que la enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo multifactorial

en que las alteraciones vasculares y hemostáticas a nivel cerebral juegan un importante papel, un equipo de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares español, dirigidos por el doctor Valentín Fuster, han evaluado los efectos de un anticoagulante oral directo (ACOD) en un modelo experimental de dicha enfermedad. En concreto, el fármaco elegido ha sido el dabigatrán etexilato, un inhibidor directo de trombina con bajo riesgo de hemorragia intracerebral que está oficialmente autorizado en España para la prevención de episodios tromboembólicos en adultos, especialmente quienes se someten a cirugía (de reemplazo de cadera o rodilla) o en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Los ratones transgénicos TgCRND8 AD (modelo animal de la EA) fueron tratados durante 1 año con dabigatrán o placebo, manteniendo como controles un grupo de animales no transgénicos o de tipo salvaje. Los resultados demuestran que la anticoagulación evitó el deterioro de la memoria (evaluada mediante la prueba del laberinto de Barnes), la hipoperfusión cerebral (medida por técnicas de resonancia magnética nuclear) y la deposición tóxica de fibrina en los cerebros de los ratones con EA, reduciendo el riesgo de formación de trombos oclusivos. Se observó, además, que el tratamiento a largo plazo con dabigatrán redujo significativamente la extensión de las placas amiloides, la presencia de oligómeros, de microglía fagocítica y la infiltración de células T (marcador de neuroinflamación) en un 24%, 52%, 31% y 32%, respectivamente. La anticoagulación a nivel cerebral también previno notablemente la astrogliosis y las alteraciones del pericitos relacionadas con la EA, y preservó la expresión del canal aquaporin-4 en los astrocitos de la barrera hematoencefálica.

Habida cuenta de que los ratones empleados en este estudio empezaron a ser tratados antes de la manifestación de síntomas, surge la incógnita de si esta opción terapéutica podría tener valor en animales en que la enfermedad ya se ha instaurado (como ocurre en la mayoría de pacientes diagnosticados de EA), por lo que aún se requiere mayor experimentación. En cualquier caso, a falta de alcanzar la fase de estudios clínicos que permitan analizar esta opción de tratamiento en humanos, se abre una nueva vía de investigación en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer, sobre la hipótesis de que la administración a largo plazo de dosis adecuadas de dabigatran (y, quizá, otros ACODs con bajo riesgo de hemorragia intracerebral) podría preservar las capacidades cognitivas –o retrasar su deterioro– mediante una conservación de la perfusión cerebral y, con ello, de la microestructura normal del cerebro. La cautela debe imperar ante estos resultados preliminares, a sabiendas de la gran cantidad de fracasos a la que hemos asistido en los últimos años en la investigación clínica frente al Alzheimer.

Cortes-Canteli M, Krueyer A, Fernandez-Nueda I, Marcos-Diaz A, Ceron C, Richards AT et al. Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(15): 1910-23. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.081.

La patología asociada al vapeo

En los últimos meses y semanas estamos asistiendo a un exposición pública de la convicción, en la comunidad científica internacional, de que el *vapeo* o consumo de cigarrillos electrónicos, ampliamente extendido sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, ejerce una serie de efectos patológicos altamente nocivos para los seres humanos y está lejos de ser una técnica inocua que contribuye a la cesación del hábito tabáquico, como postulan algunos de

sus defensores. A este respecto, son diversos los estudios que se están publicando relativos al perjuicio en la salud por el *vapeo* a largo plazo, sobre lo cual hasta ahora los datos eran muy limitados, ya que el análisis toxicológico preclínico o de seguridad a largo plazo ha sido deficiente.

Un trabajo de revisión bibliográfica desarrollado en los Estados Unidos, por ejemplo, ha evaluado la evidencia disponible –y divulgada entre 1970 y junio de 2019– en relación a esta problemática (consumo de tabaco y de cigarrillos electrónicos) en las principales bases de datos de información biomédica (PubMed/Medline, EBS-CO y PsycINFO). De los más de 3.000 artículos encontrados, los autores seleccionaron 129. Los resultados de la revisión confirman el rol clave del estrés oxidativo como factor molecular que subyace al perjuicio generado por el consumo de tabaco, pero que ha sido también asociado con el consumo de cigarrillos electrónicos.

Parece demostrado que el cerebro en desarrollo –por ejemplo, en adolescentes– resulta particularmente vulnerable al daño por estrés oxidativo; así, el consumo a largo plazo de cigarrillos electrónicos podría desempeñar cierto papel en desajustes sociales de los adultos jóvenes, incluyendo problemas con el rendimiento académico y el aprendizaje/memoria, alteraciones de la conducta (agresividad o impulsividad), mala calidad de sueño, déficits cognitivos y de atención o trastornos depresivos. Los autores destacan, además, que muchos de los componentes de los nuevos *vapeadores*, como los compuestos saborizantes, los líquidos empleados (que incluyen compuestos tipo propilenglicol o glicerina), el propio vapor generado e inspirado o la bobina metálica contribuyen a la generación de estrés oxidativo, de forma que tanto aquellos que incluyen nicotina como los que no pueden ejercer efectos perjudiciales.

También han empezado a divulgarse estudios sobre los hallazgos fisiopa-

tológicos de la enfermedad provocada por el *vapeo*. Las presentaciones clínicas más frecuentes en usuarios de los cigarrillos electrónicos (en su mayoría varones jóvenes) –frecuentemente combinados con el consumo de tabaco o cannabis– se relacionan con lesiones pulmonares agudas, incluyendo neumonitis fibrinosa aguda, daño alveolar difuso o neumonía organizada, generalmente bronquiocéntrica y acompañada de bronquiolitis. Aunque no se han observado hallazgos histológicos específicos, se ha descrito la presencia de macrófagos espumosos y la vacuolización de los neumocitos, que podrían representar claves diagnósticas; la presencia de neutrófilos es a menudo prominente, pero la de eosinófilos es rara y no suelen verse granulomas. También se ha prestado mucha atención recientemente a la posibilidad de que la lesión pulmonar asociada al *vapeo* pueda ser una neumonía lipoidea exógena.

En definitiva, por lo que se conoce hasta ahora, parece que la lesión pulmonar asociada al *vapeo* probablemente representa una forma de neumonitis química que afecta a las vías respiratorias (por las sustancias tóxicas inhaladas), aunque los agentes responsables siguen siendo desconocidos. Puesto que para el desarrollo de las principales morbilidades asociadas al tabaco (EPOC y cáncer) se requieren generalmente de varias décadas del hábito nocivo, habrá que esperar para conocer si los efectos respiratorios del *vapeo* crónico son iguales o diferentes a los de los cigarrillos convencionales.

Tobore TO. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: The relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. *J Adolesc.* 2019; 76: 202-9. DOI: 10.1016/j.adolescence.2019.09.004.

Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med.* 2019 Oct 2. DOI: 10.1056/NEJMc1913069.