

Monodosis

LA IMPORTANCIA DE LA HERENCIA GENÉTICA EN LA SEGURIDAD LOS MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) constituyen un importante problema de salud pública y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, situándose entre la cuarta y la sexta causa más frecuente de muerte, según la fuente consultada. La farmacocinética de los medicamentos, implicada en muchas de estas reacciones, presenta una variabilidad interindividual en la que, entre otros, influyen los factores genéticos. Es en este contexto donde la farmacogenómica cobra relevancia en la práctica clínica, con una evidencia al respecto que ha crecido exponencialmente en las últimas décadas, permitiendo la identificación y el análisis de numerosas variantes de biomarcadores –polimorfismos– que tienen gran impacto en la farmacoterapia.

En línea con estos avances, investigadores del español Instituto de Biología Evolutiva (IBE) han publicado recientemente los resultados de un estudio sobre la influencia de la herencia genética en la toxicidad de los fármacos. Aplicando herramientas de inteligencia artificial, realizaron un análisis genómico a gran escala de 1136 variantes farmacogenómicas en 3714 individuos de los cinco continentes; mediante técnicas de *text mining* o minería de textos, han podido agrupar esas variantes genéticas y relacionarlas con la ascendencia genética de regiones geográficas en todo el mundo. Emplearon distintas bases de datos para extraer los alelos de riesgo de variantes vinculadas a las

reacciones adversas a medicamentos y, concretamente, a la toxicidad de seis categorías de fármacos –antidepresivos, antimicrobianos, anestésicos, antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos cardiovasculares–, lo cual les permitió identificar patrones ocultos y similitudes entre las poblaciones con ascendencia genética geográfica común y medir sus riesgos –puntuación de riesgo poligénico– de toxicidad farmacológica.

Se observó que el grupo de individuos con ascendencia del continente americano presentaba un riesgo relativamente mayor frente a cuatro de los seis grupos de fármacos (cardiovasculares, antidepresivos, antimicrobianos y anestésicos), seguido del grupo de euroasiáticos occidentales (fármacos cardiovasculares, antineoplásicos, inmunosupresores y antimicrobianos) y, en menor medida, el grupo con ascendencia sudasiática (fármacos antidepresivos y antipsicóticos, inmunosupresores, anestésicos y analgésicos). Los grupos de ascendencia oceánica, centroasiáticos, siberianos, africanos y los asiáticos orientales presentaban un riesgo relativamente menor de sufrir reacciones adversas en comparación con otras poblaciones.

En definitiva, otra prueba de que la incorporación de información sobre farmacogenética en la práctica diaria va a tener notables implicaciones para el avance de la medicina personalizada. Las disparidades en la prevalencia geográfica de alelos de riesgo podrían conducir al desarrollo de paneles específicos de poblaciones y prescripciones guiadas por el fenotipo, sobre todo para los medicamentos más comunes.

Karamperis K, Katz S, Melograna F, Ganau FP, Van Steen K, Patrinos GP *et al.* Ancestry in population pharmacogenomics unravels distinct geographical patterns related to drug toxicity. *iScience*. 2024; 27(10):110916. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110916.

SEGURIDAD EN VIDA REAL DE LOS NUEVOS ANTICUERPOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

El prometedor avance en el conocimiento sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) en los últimos años se ha visto impulsado por el ya bien acreditado comportamiento patogénico de las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares, que ha abierto nuevas líneas de investigación farmacológica para ralentizar la progresión de la enfermedad, las cuales se han enfocado de manera particular en el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente al β -amiloide. Hasta agosto de 2024, los tres anticuerpos anti-amiloides que han sido autorizados en EE.UU. (aunque no en la Unión Europea) son, cronológicamente, aducanumab, lecanemab y donanemab.

El efecto adverso más característico asociado a la administración de estos nuevos fármacos son las anomalías de las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés), cuyo síntoma más habitual es el dolor de cabeza. Si bien las ARIA son generalmente asintomáticas, pueden llegar a ser graves e incluso comprometer la vida en casos poco frecuentes.

Desde la aprobación de aducanumab y lecanemab, se han emitido informes individuales de muertes asociadas a su uso. Sin embargo, hasta la fecha, no

1 Cuantificación del riesgo de RAM según el número total de variantes genómicas presentes relacionadas con este.

se conocía si estas notificaciones se debían al uso del fármaco o a la mortalidad asociada a la propia enfermedad. Utilizando el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) para la vigilancia de la seguridad poscomercialización de los medicamentos prescritos, se ha realizado un estudio observacional de datos en vida real que buscaba determinar si las muertes asociadas al uso de estos fármacos superan las tasas de mortalidad esperadas tanto en los ensayos clínicos como en la población general de pacientes con EA para el rango de edad en que se registraron las muertes en FAERS (75-84 años).

FAERS recogía 25 muertes con lecanemab y 27 con aducanumab, pero sin datos disponibles sobre el número exacto de pacientes tratados, que se asumió en un rango de 2000 a 10 000. La tasa de mortalidad fue mayor para lecanemab (riesgo relativo, RR= 2,6; IC_{95%} 1,4-3,8) y aducanumab (RR= 3,9; IC_{95%} 1,4-6,5) en comparación con la tasa de mortalidad de fondo y los ensayos pivotaes para lecanemab (RR= 1,87; IC_{95%} 1,1-2,6) y aducanumab (RR= 2,7; IC_{95%} 1,7-3,7). Esto corresponde a 21 muertes en exceso para lecanemab y 41 muertes en exceso para aducanumab por cada 10 000 pacientes tratados.

Estos hallazgos –por ahora recogidos en una publicación *preprint* no revisada por pares– sugieren un aumento de 3 a 4 veces en el riesgo de mortalidad con estos fármacos en comparación con la población de EA no tratada y un aumento de 2 a 3 veces en comparación con la población tratada en los ensayos clínicos. Tales datos apoyarían la decisión de no comercialización por parte de la EMA, la cual declaró que no existía un balance beneficio-riesgo favorable para estos dos fármacos. Sea como fuere, el tratamiento con anticuerpos monoclonales supone un nuevo horizonte de innovación, abriendo la puerta por primera vez al tratamiento dirigido a los mecanismos biológicos que subyacen

a la aparición de las manifestaciones clínicas del alzhéimer.

Dwivedi AK, Abanto J, Schneider LS, Herrump K, Schrag M, Widera E et al. Excess Mortality in Alzheimer's Patients on Anti-A β Monoclonal Antibodies. PREPRINT (Version 1). Research Square. 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-5282702/v1

BENEFICIOS ADICIONALES DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1: LIXISENATIDA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

El péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona –incretina– humana derivada de la molécula de proglucagón o precursora del glucagón, que presenta distintos efectos fisiológicos y diferentes niveles: en páncreas, cerebro, células adiposas, corazón y tracto gastrointestinal. El uso de los análogos de GLP-1 (aGLP-1) está actualmente integrado en la práctica clínica, aprobados para el tratamiento (en monoterapia o como terapia coadyuvante) de la diabetes mellitus tipo 2 y para control del peso en la obesidad o sobrepeso unido a alguna otra comorbilidad (es el caso de semaglutida y liraglutida).

Según se ha sugerido, los receptores del GLP-1 (GLP-1R) están presentes más allá de los límites del páncreas, extendiéndose a multitud de órganos y tejidos de todo el cuerpo, lo que prueba su importancia más allá de la homeostasis metabólica. Sobre esa base, se están desarrollando recientemente distintos estudios que buscan investigar el potencial beneficio de los aGLP-1 en áreas como la neurodegeneración, la inflamación o la promoción de la salud cardiovascular.

En el caso concreto de la enfermedad de Parkinson (EP), los agonistas de GLP-1R, que han probado su capacidad de alcanzar concentraciones cerebrales medibles, se han asociado con hallazgos en algunas pruebas preclínicas sugerentes de una protección frente a la apoptosis

mediada por citocinas y una posible estimulación de la neurogénesis. Otro ejemplo, ya en investigación clínica, es el del estudio LIXIPARK: un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 12 meses de duración, que evaluó el efecto de la lixisenatida en la progresión de la discapacidad motora en personas con EP. Los participantes, con un diagnóstico de la enfermedad en los 3 años previos al inicio, recibían una dosis estable de medicamentos para tratar los síntomas de la EP y no presentaban complicaciones motoras; fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir diariamente lixisenatida por vía subcutánea o un placebo equivalente durante 12 meses, seguido de un periodo de lavado de otros 2 meses. Se aleatorizó a un total de 156 personas, 78 asignadas a cada uno de los dos grupos.

El objetivo principal del estudio fue medir el cambio desde el inicio hasta el mes 12 de la puntuación de la parte 3 de la escala validada MDS-UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale de la Movement Disorder Society*)². A los 12 meses, las puntuaciones habían variado en -0,04 puntos (indicando mejoría) en el grupo de lixisenatida y aumentado 3,04 puntos (indicando empeoramiento de la discapacidad) en el grupo placebo (diferencia absoluta estadísticamente significativa de 3,08 puntos; IC_{95%} 0,86-5,30; p= 0,007).

Aunque aún hacen falta estudios clínicos de mayor duración y tamaño muestral, en este reciente estudio, lixisenatida ha demostrado una reducción de la progresión de la discapacidad motora superior a placebo, pudiendo, en un futuro, suponer una vía terapéutica alternativa para el tratamiento de la EP.

Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024. 18;9(1): 234. DOI: 10.1038/s41392-024-01931-z.

2 La MDS-UPDRS tiene cuatro partes: parte 1 (experiencias no motoras de la vida diaria), parte 2 (experiencias motoras de la vida diaria), parte 3 (exploración motora) y parte 4 (complicaciones motoras). La parte 3 tiene instrucciones que el evaluador tiene que dar o mostrar al paciente; es cumplimentada por el evaluador.