

# Monodosis

## Los avances hacia la individualización de los tratamientos

El concepto de *medicina personalizada* no es algo nuevo, y se viene hablando de ello durante los últimos años en distintos campos de la terapéutica; consiste fundamentalmente en proporcionar el mejor tratamiento posible para los pacientes en función de sus características clínicas, estilo de vida y condicionantes ambientales a los que se exponen.

Un reciente estudio ha puesto de manifiesto un nuevo nivel de este enfoque terapéutico, favorecido por el desarrollo de los conocimientos en genética: se ha creado un medicamento específico para una paciente pediátrica en concreto (Mila Makovec) afectada por un trastorno neurodegenerativo hereditario hasta ahora sin tratamiento, la *enfermedad de Barren*. Esta enfermedad rara, que le fue diagnosticada a los 6 años de edad, cursa con retinopatía, convulsiones y deterioro progresivo de las capacidades mentales y motoras, conduciendo a una muerte temprana. Los investigadores de un centro hospitalario de Boston (Massachusetts, EE.UU.) secuenciaron el genoma completo de la paciente, demostrando que el gen *MFSD8* era afuncional (con mutaciones diferentes en cada copia del gen), lo cual se traducía en una incapacidad celular para sintetizar una proteína necesaria para el funcionamiento correcto de los lisosomas, de manera que sus células carecían de reciclaje/procesado de proteínas y otras sustancias, las cuales se acumulaban y comprometían la viabilidad celular.

Mediante técnicas de bioingeniería, los investigadores abordaron el diseño racional de un fármaco exclusivo, denominado *milasen*, que consiste en

un oligonucleótido antisentido específico –formado por 22 nucleótidos– que reconoce el ARN del gen *MFSD8* de la paciente, concretamente la copia afectada por la inserción de un elemento genético móvil que alteraba el procesamiento del ARNm. Sin posibilidad de realizar los pertinentes ensayos en animales y clínicos, en un tiempo récord (1,5 años) se evaluó *in vitro* la toxicidad del fármaco y se optimizó la secuencia de nucleótidos en células (fibroblastos) de la paciente, para administrarse–lo con una autorización institucional excepcional. Los resultados divulgados apuntan a que Mila no padeció eventos adversos graves en el primer año postratamiento y que, sin embargo, sufre convulsiones menos frecuentes y duraderas (según encefalografía y reporte parental), mostrando mejoras en algunos síntomas de la enfermedad, aunque otros permanecen sin cambios.

Este tipo de trabajos perseveran en la novedosa vía de tratamiento que va desde el diagnóstico molecular de enfermedades raras al diseño de fármacos específicos; un ejemplo exitoso de ello lo representó en su momento nusinersén, aprobado en España para el tratamiento de la atrofia muscular por su capacidad de mejorar el procesamiento del RNA del gen *SMN2*. No obstante, no se puede hacer extensivo el uso del *milasen* a otros pacientes con *enfermedad de Barren* que puedan presentar otro tipo de mutaciones.

Además, se plantean incertidumbres éticas y farmacoeconómicas que deben ser resueltas en investigaciones futuras... ¿se puede garantizar que hay suficientes evidencias para usar un fármaco en un único paciente?, ¿podrán asumir los sistemas sanitarios los elevados costes asociados a este tipo de desarrollo de fármacos? Si no se consigue atraer el interés e implicación de la industria farmacéutica en este tipo de

enfermedades en que hay muy pocos pacientes potencialmente tratables, ¿será posible desarrollar muchos tratamientos individualizados que podrían estar al alcance de la mano?

**Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, Black LE, Douville J, Larson A, et al.** Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1644-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1813279.

## El cambio climático y la salud global

Como viene haciendo cada año desde 2015, la revista *Lancet* acaba de publicar el informe “*The Lancet Countdown*” correspondiente al año 2019. Este texto recoge las conclusiones de la revisión anual que un amplio grupo de 120 expertos de 35 instituciones científicas académicas y de agencias de Naciones Unidas de cada continente realiza para evaluar la evolución de 41 indicadores relacionados fundamentalmente con los impactos del cambio climático (*crisis climática*) en la salud de la población mundial.

Fruto de este trabajo de revisión se ha reafirmado el consenso sobre la seria amenaza que el cambio climático representa para la salud de los niños que nacen en el planeta y cómo compromete el bienestar de generaciones futuras. En esta ocasión se ha puesto el foco especialmente en los niños, habida cuenta de que sus órganos y sistemas inmunitarios están en proceso de desarrollo y son uno de los grupos más susceptibles a enfermedades y al efecto de los contaminantes ambientales. A lo largo de la infancia y adolescencia, la contaminación del aire provoca daños en el corazón, los pulmones y demás órganos vitales, efectos que se acumu-

lan con el tiempo y hasta la edad adulta: se estima que en 2016 el número de muertes prematuras a nivel mundial atribuibles a partículas finas ambientales de  $<2,5 \mu\text{m}$  de diámetro (vinculadas a la aparición de asma, mayor riesgo de infartos y apoplejías) alcanzó los 2,9 millones, ascendiendo a 7 millones si se considera el total de muertes por contaminación atmosférica global.

Se prevé que esta situación empeore por el consumo de combustibles fósiles (que sigue en aumento e incluso con promoción por parte de los gobiernos, lo que hace que las energías renovables modernas solo representen el 5% de la generación mundial de electricidad) y el aumento de las temperaturas. Los expertos alertan de que el planeta ya se ha sobrecalentado cerca de  $1^\circ\text{C}$  de media –cifra que en ciertas zonas (por ejemplo, noroeste de Canadá) supera los  $3^\circ\text{C}$ –, lo cual está teniendo efectos deletéreos sobre cuestiones tan básicas como la alimentación; el informe detalla que la caída del rendimiento de los principales cultivos desde 1960 supone ya una amenaza para la producción de alimentos y la seguridad alimentaria. Se estima, además, que en 2018 se perdieron en todo el mundo 45.000 millones de horas de trabajo más que en el año 2000 debido al calor extremo.

El aumento de temperaturas propiciará también un aumento de las enfermedades infecciosas. Según el informe, 2018 fue el segundo año desde que hay registros con unas condiciones climáticas más adecuadas para la propagación de bacterias causantes de la mayor parte de enfermedades diarreicas a nivel mundial –como aquellas del grupo *Vibrio cholerae*, presentes de manera natural en mares y ríos–, abriendo la puerta a un mayor riesgo de brotes infecciosos. Algo similar ocurre con las enfermedades transmitidas por vectores, como el dengue, pues el aumento sostenido de las temperaturas favorece que el mosquito transmisor se haya dispersado por nuevos territorios en Europa, incluyendo España (donde las condiciones ecológicas favorables al vector han

crecido notablemente en los últimos 30 años); actualmente el peligro de transmisión afecta hasta casi la mitad de la población mundial.

Los expertos advierten de la necesidad de que se cumplan los objetivos marcados por el Acuerdo de París, de forma que se limite el calentamiento global a menos de  $2^\circ\text{C}$ , instando a los gobiernos de todo el mundo a emprender acciones sinérgicas en defensa de la Salud Pública mundial, orientadas a reducir las emisiones de gases de efecto invernadero, pues en caso contrario (si se cumplieran las peores predicciones de un calentamiento global de hasta  $4^\circ\text{C}$  para 2090) los avances logrados en bienestar y esperanza de vida a lo largo de siglos se verán comprometidos.

**Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Boykoff M et al.** The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. Lancet. 2019; DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32596-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32596-6).

## La necesidad de la atención farmacéutica en pacientes que usan inhaladores

Un reciente trabajo, realizado por investigadores españoles, aporta nuevas evidencias de que la intervención del profesional farmacéutico –y la colaboración en los distintos niveles asistenciales– sobre aquellos pacientes sometidos a terapia inhalatoria es fundamental para optimizar resultados clínicos.

El objetivo de este estudio observacional, en que participaron un farmacéutico hospitalario, un farmacéutico de atención primaria y un farmacéutico comunitario, fue la evaluación de la tasa y el tipo de errores en la técnica de inhalación tanto en pacientes atendidos en hospitales (en el área de observación de Urgencias) como en aquellos atendidos en clínica am-

bulatoria de atención primaria y en farmacia comunitaria. Se solicitó a cada paciente de los 66 reclutados (42 hombres y 24 mujeres, edad media de 67 años) una demostración de la técnica de uso de sus inhaladores, empleándose dos listas de verificación según el tipo de dispositivo para analizar estadísticamente los resultados. Mediante una encuesta anónima, se puso de manifiesto que el 48,5% de los pacientes empleaban más de un dispositivo de inhalación, el 34,4% usaba inhaladores de diferentes tipos, y el 65,6% usaba diferentes sistemas de terapia respiratoria. Hasta 39 pacientes estaban bajo tratamiento con inhaladores de polvo seco, y 38 de ellos usaban inhaladores de cartucho presurizado.

Se observó que los errores más frecuentes –en usuarios de ambos tipos de inhaladores– fueron la no realización de una apnea de 10 segundos posteriormente a la inspiración ni de una espiración lenta. En torno a la mitad de los pacientes necesitó una nueva sesión de aprendizaje de la técnica inhalatoria, a pesar de que más del 88% de ellos ya había recibido un entrenamiento previo. Además, resultó evidente que los pacientes de mayor edad utilizaban peor sus inhaladores.

Por todo ello, se deduce que la capacitación en técnicas de inhalación por parte del personal médico no es completamente eficaz, siendo crucial crear conciencia sobre la importancia de una adecuada educación sanitaria en los pacientes sobre el uso de inhaladores, para lo cual se requiere un seguimiento programado y una evaluación de la técnica, así como disponer de una retroalimentación de la evaluación/intervención por parte del paciente. Ante esta situación, los farmacéuticos, en contacto frecuente y cercano con los pacientes, tienen mucho que decir.

**Tajes-González YM, Gulín-Dávila J, Castellano-Copa P.** Inhalation technique assessment and evaluation for the need of pharmaceutical intervention in respiratory pathologies patients. Farm Hosp. 2019; 43(6): 202-7. DOI: [10.7399/fh.11296](https://doi.org/10.7399/fh.11296).