

# Monodosis

## LA NECESIDAD DE OPTIMIZAR LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Bien es sabido que los antibióticos no son efectivos frente a patologías infecciosas de etiología viral. Sin embargo, es vasta la evidencia que refleja un uso incorrecto de estos fármacos en el contexto de infecciones causadas por virus, lo cual también se ha puesto de manifiesto a lo largo de la pandemia por COVID-19. Un reciente estudio ha analizado las prescripciones de antibióticos a adultos mayores con COVID-19 en el ámbito extrahospitalario en EE.UU. Los autores tomaron los datos procedentes de Medicare® (uno de los seguros de salud mayoritarios en aquel país) referentes a pacientes de ≥ 65 años de edad con diagnóstico primario de COVID-19 que tuvieron alguna consulta médica (presencial o de telemedicina) desde abril de 2020 hasta abril de 2021, y para los cuales había registro de alguna prescripción de antibióticos en los 7 días previos o posteriores; se excluyeron aquellos pacientes que tenían alguna comorbilidad que justificaba el uso de estos fármacos.

Los resultados del análisis estadístico, que evaluó los datos según edad, sexo, raza y localización de los pacientes, revelaron que hubo prescripción de antibióticos en casi un tercio (29,6%) de las visitas médicas, esto es, en 346.204 de un total de 1.169.120 pacientes ambulatorios con COVID-19. Esa tasa mostraba importantes variaciones según el mes del año, con mayores niveles de prescripción de antibióticos durante la ola de infecciones por SARS-CoV-2 en los meses de invierno: la diferencia se aprecia, por ejemplo, entre un 17,5% en mayo y un 33,3% en octubre de 2020. La prescripción fue también mayor en las consultas en los servicios

de urgencia (33,9%), en comparación con las consultas de telemedicina (28,4%) o en atención primaria (23,9%). La azitromicina fue el antibiótico más prescrito (50,7% de los casos), seguido de doxiciclina (13,0%), amoxicilina (9,4%) y levofloxacino (6,7%). Fueron los pacientes de raza caucásica a quienes se les prescribió un mayor número de antibióticos en comparación con otros grupos raciales o étnicos (30,6% vs. 24,1% en indios americanos, 23,2% en negros y 28,8% en hispanos).

El uso mayoritario de azitromicina, sobre todo en pacientes que acudían a consultas de urgencias, puede deberse a que, en los inicios de la pandemia, se hipotetizó sobre su efecto beneficioso –en combinación con hidroxicloroquina– frente a la COVID-19. No obstante, los estudios clínicos controlados realizados posteriormente descartaron cualquier beneficio, subrayando los riesgos latentes del uso irracional de antibióticos, que se refieren mayoritariamente a la aparición y persistencia de cepas bacterianas multirresistentes. La diferencia entre razas en cuanto al uso de antibióticos, aunque no diluida su causa, puede ser indicativo de un mayor acceso de ciertos grupos sociales a los servicios sanitarios, incluso a pesar de tratarse de prácticas asistenciales no recomendadas.

Aunque no es representativo de toda la población estadounidense, este estudio es una nueva prueba de la necesidad de optimizar la prescripción de los medicamentos antibacterianos, también en las nuevas tendencias de atención sanitaria como la telemedicina. Solo así podrá minimizarse el gran problema de salud pública que ya representan las resistencias antimicrobianas. En adultos mayores, el mayor uso de antibióticos se ha asociado también a una mayor incidencia de otras enfermedades, como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Tsay SV, Bartoces M, Gouin K, Kabbani S, Hicks LA.** Antibiotic Prescriptions Associated With COVID-19 Outpatient Visits Among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022; 327(20): 2018-19. DOI: 10.1001/jama.2022.5471.

## AVANZA LA BÚSQUEDA DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

En esta sección del número 450 de *Panorama Actual del Medicamento* se hacía alusión a un amplio estudio observacional que confirmaba la relación entre la infección por el virus de Epstein-Barr con una mayor probabilidad de desarrollo de esclerosis múltiple, a raíz del cual diversos medios de comunicación comenzaron a especular sobre la posibilidad de prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa con una vacuna que pudiera inmunizar contra la mononucleosis (patología infecciosa por VEB); pese a ello, aún no se ha establecido una relación de causalidad directa, especialmente si se tiene en cuenta que el VEB infecta al 95% de la población mundial en algún momento de la vida. Es preciso recordar que la infección por este virus también ha sido relacionada con la etiología de distintos tipos de cáncer (por ejemplo, de estómago o linfomas). Sea como fuere, no se dispone de tratamiento específico frente a la infección por VEB, de modo que una vacuna que la prevenga puede tener importantes beneficios en salud.

Un reciente trabajo ha profundizado en esta línea de investigación. Un grupo de investigadores de EE.UU. ha desarrollado dos vacunas bivalentes dirigidas frente a 3 o 4 de las glicoproteínas virales que median la entrada de los viriones en las células epiteliales.

liales y los linfocitos B humanos (los principales sitios de replicación viral): gp350 y gH/gL/gp42. Los candidatos vacunales, generados a base de nanopartículas autoensambladas (formadas por la fusión de las glicoproteínas de cadena únicas gH/gL y gH/gL/gP42 con la ferritina bacteriana) y denominados gH/gL+gp350D123 y gH/gL/gp42+gp350D123, han demostrado la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria potente de anticuerpos neutralizantes protectores frente al VEB en ratones, hurones y primates no humanos. Los análisis estructurales por microscopía electrónica mostraron que las cadenas únicas de glicoproteínas adoptan una conformación espacial similar a la que presentan en estado "salvaje" (*wild type*), y se confirmó la homogeneidad de los preparados, tan necesaria para su desarrollo clínico. Además, cuando se mezclaban estas vacunas con otros candidatos previamente desarrollados dirigidos a la glicoproteína gp350, no se observó una competición inmunitaria.

Es reseñable el hallazgo de que la transferencia pasiva de suero con IgG de ratones vacunados con los dos candidatos a ratones humanizados confirió una protección significativa frente a la infección por VEB, en comparación con suero procedente de animales que habían recibido un control. De modo interesante, no se observó desarrollo de linfomas debidos a la infección viral en los animales inmunizados.

En definitiva, aunque se trata de una primera etapa preclínica, parece que se van sentando las bases del desarrollo de una vacuna específica frente al virus Epstein-Barr, en un esfuerzo que hasta ahora no había tenido éxito y que puede aportar grandes noticias en un futuro si se prueba su eficacia y seguridad en humanos.

**Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, Batchelor JD, Kim J, Pittaluga S et al.** A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med.* 2022; 14(643): eabf3685. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf3685.

## ¿CÓMO ESQUIVAR LAS RESISTENCIAS DE LOS TUMORES A LA INMUNOTERAPIA?

Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1, también llamados inhibidores de los puntos de control inmunitarios (*checkpoints*), constituyen quizás el ejemplo más ilustrativo de la notable efectividad de la inmunoterapia en la lucha frente a diversos tipos de tumores sólidos (sobre todo en estadios avanzados), cada vez con más indicaciones aprobadas. No obstante, hay una proporción no desdenable de pacientes que son refractarios o recaen tras el uso de los fármacos que inhiben esa vía de señalización molecular: encontrar un tratamiento efectivo en ellos es un reto que constituye el campo de estudio de varios grupos de investigación a nivel mundial.

Se acaban de publicar los resultados de un estudio con un novedoso anticuerpo biespecífico de última generación, denominado GEN1046, que ha abierto una puerta a la esperanza. En los estudios preclínicos, ha probado su capacidad de unirse simultáneamente a PD-L1, inhibiendo su función biológica, y a la molécula coestimuladora 4-1BB (un receptor de la superfamilia de los receptores de TNF con expresión inducible en la superficie de células T activadas CD4+ y CD8+ y células NK), estimulando esa vía. En consecuencia, en cultivos celulares ha conseguido inducir la proliferación de células T, la producción de citocinas y la citotoxicidad mediada por linfocitos T antígeno-específicos, en mayor grado que anticuerpos anti-PD-L1 actualmente autorizados. Esto se tradujo en una potente actividad antitumoral en modelos animales con tumores trasplantados, mejorando significativamente la llegada al tejido tumoral de células T CD8+ capaces de destruir a las cancerosas.

En base a los prometedores datos preclínicos, se ha desarrollado el primer ensayo clínico de fase 1 (de

búsqueda de dosis) con este fármaco, que ha incluido a un total de 61 pacientes altamente pretratados con tumores sólidos refractarios y avanzados, incluyendo pacientes resistentes a la administración previa de agentes dirigidos frente a la vía PD-1/PD-L1. Los análisis preliminares apuntan a una eficacia clínica rápida y robusta, con una tasa de respuesta objetiva asociada al control de la enfermedad del 65,6% (40/61). Además, el fármaco demostró efectos inmunitarios farmacodinámicos en sangre periférica, que eran consistentes con su mecanismo de acción, y se asoció a un perfil de seguridad manejable.

Si se confirman los indicios sobre la buena eficacia y tolerabilidad del fármaco en estudios más amplios de fases más avanzadas (la fase 2 está ya en marcha), puede ser un importante avance terapéutico, usado bien en monoterapia o en asociación con otros inhibidores de puntos de control inmunitario.

**Muik A, Garralda E, Altintas I, Gieseke F, Geva R, Ben-Ami E et al.** Preclinical Characterization and Phase I Trial Results of a Bispecific Antibody Targeting PD-L1 and 4-1BB (GEN1046) in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2022; 12(5): 1248-65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1345.