

# Monodosis

## ¿CAMBIO DE PARADIGMA EN EL ABORDAJE CLÍNICO DE LA PANCREATITIS AGUDA?

La pancreatitis aguda es una emergencia médica caracterizada por una inflamación del páncreas de etiología diversa, mediada por una activación anómala de las enzimas digestivas dentro del propio órgano. El tratamiento específico puede variar entre pacientes según la causa, pero hasta ahora se ha asumido que una terapia de intensa rehidratación intravenosa o sueroterapia debe formar parte del tratamiento estándar para tratar la deshidratación asociada, mejorar el estado del paciente e impedir el fallo de otros órganos.

Sin embargo, un reciente estudio pone en entredicho la utilidad de esta sueroterapia enérgica y plantea que incluso puede ser perjudicial. Los investigadores analizaron en 18 centros sanitarios los resultados de 249 pacientes que presentaban un cuadro de pancreatitis aguda, a los que se asignó aleatoriamente para recibir bien una terapia de rehidratación agresiva, consistente en la administración de un bolo intravenoso de suero Ringer-Lactato de 20 ml/kg durante 2 h seguida de una infusión de 3 ml/kg/h, o bien una sueroterapia más moderada, administrando un bolo de suero Ringer-Lactato de 10 ml/kg durante dos horas seguido de una infusión de 1,5 ml/kg/h. Se analizó el estado de los pacientes a las 12, 24, 48 y 72 horas y se ajustó la infusión de suero en función de la volemia.

El estudio se detuvo al observar diferencias entre ambos grupos en el perfil de seguridad de la sueroterapia sin que pudiera concluirse un beneficio en cuanto a la incidencia de pancreatitis moderadamente grave o grave (22,1% en el grupo de sueroterapia agresiva

vs. 17,3% en el grupo de sueroterapia moderada), sino que se apreció un aumento del riesgo de desarrollarla (riesgo relativo: 1,30; IC<sub>95%</sub> 0,78-2,18;  $p=0,32$ ). El 20,5% de los pacientes en el grupo de sueroterapia agresiva sufrieron hipervolemia, frente al 6,3% de los que recibieron sueroterapia moderada (RR: 2,85; IC<sub>95%</sub> 1,36-5,94;  $p=0,004$ ); esa hipervolemia se acompañó de síntomas como sensación de ahogo. La mediana de hospitalización fue de 6 días para quienes recibieron sueroterapia agresiva (rango intercuartílico: 4-8 días) y de 5 días en el caso de la sueroterapia moderada (3-7 días).

Por tanto, mientras que se observa un empeoramiento del perfil de seguridad con el uso de una sueroterapia más agresiva, esta pauta de tratamiento no parece aportar un beneficio clínico a los pacientes de pancreatitis aguda. Este estudio puede suponer un antes y un después en el abordaje temprano de la pancreatitis aguda, que conduzca a la eliminación de la sueroterapia como parte del mismo.

de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. N Engl J Med. 2022; 387(11): 989-1000. DOI: 10.1056/NEJMoa2202884.

## TERAPIA HORMONAL CON GnRH: UN POSIBLE FRENO AL DETERIORO COGNITIVO EN EL SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down se asocia a numerosas anomalías genotípicas y fenotípicas causadas por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (trisomía del 21), que provoca que las personas afectadas manifiesten desde el nacimiento ciertas alteraciones patológicas, desde problemas cardíacos o hipotonía muscular hasta una

discapacidad en el aprendizaje y trastornos neurológicos. A nivel cognitivo es habitual que se produzca un rápido deterioro, que parece acelerarse desde la adolescencia y se acompaña con frecuencia de defectos en el sentido del olfato.

Este hecho ha llamado la atención de un grupo internacional de investigadores, que observó una correlación entre ese deterioro cognitivo y la caída a partir de la adolescencia de los niveles de la hormona hipotalámica GnRH u hormona liberadora de gonadotropina. Esta hormona cumple una función esencial en la reproducción, pero se sospecha que sus acciones pueden ser muy diversas más allá de este ámbito. Por ejemplo, los pacientes afectados por el *síndrome de Kallman*, que cursa con un defecto en la producción de GnRH, sufren problemas de olfato, como ocurre en el síndrome de Down.

Así, los investigadores observaron en ratones con una trisomía del cromosoma 16, análoga en esa especie a la trisomía del 21 en humanos, que el desarrollo de los síntomas neurológicos se correlacionaba con una pérdida tras la pubertad de GnRH. La caída en la producción neuronal de GnRH se asoció con un desequilibrio en varios microARNs (un tipo de ARN que regula la expresión génica) ubicados en la región del cromosoma 21, lo que parece afectar a la expresión de diversos genes en las regiones del hipotálamo y del hipocampo. Mediante la reactivación de dichos microARN, en los ratones del estudio se produjo una recuperación de la actividad neuronal, se incrementaron los niveles de GnRH y mejoró el olfato y la cognición. Incluso cuando la única intervención consistió en restaurar la producción de GnRH en los ratones, sin intervenir en la expresión génica, se observaron esos mismos resultados positivos a nivel neurológico.

A la vista de los prometedores resultados preclínicos, los investigadores han evaluado en un pequeño estudio clínico con un grupo de siete pacientes adultos con síndrome de Down la respuesta a una terapia basada en una descarga pulsátil de GnRH; para ello analizaron variables relativas a la capacidad del olfato, la cognición y la estructura y función cerebral. El resultado tras seis meses de tratamiento fue una mejora significativa en las habilidades cognitivas estudiadas, que sugiere que la GnRH podría jugar un papel importante en la maduración cerebral y en el desarrollo de las funciones superiores, como el razonamiento, el aprendizaje y la memoria.

Se trata de un estudio con una muestra muy reducida y en la que sólo se incluyó a pacientes varones, porque la administración de GnRH en mujeres presenta mayores complejidades por la alteración del ciclo menstrual y de la fertilidad. A pesar de tales limitaciones, los indicios de beneficio clínico y el buen perfil de seguridad mostrado por el tratamiento permiten abrir la vía a nuevas investigaciones más amplias y robustas con las que se pueda confirmar su potencial terapéutico en pacientes de síndrome de Down.

**Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM *et al.*** GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. *Science*. 2022; 377(6610): eabq4515. DOI: 10.1126/science.abq4515.

## LOS AGONISTAS DEL GLP-1R, CANDIDATOS A TRATAMIENTO DE LA POLIMIOSITIS

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R), como la liraglutida o la semaglutida, se utilizan desde hace años para el tratamiento de la diabetes. Más recientemente, se ha aprobado también el uso de algunos de estos fármacos para el tratamiento de la obesidad, puesto que su administración parece reducir la sensación de hambre y, en consecuencia, el peso del paciente.

De manera interesante, un reciente estudio ha planteado su posible uso en una enfermedad muscular: la polimiositis. Se trata de una miopatía inflamatoria que provoca una debilidad crónica y una pérdida de masa a nivel muscular, lo cual conlleva un deterioro severo de la calidad de vida. Su causa exacta no se conoce, pero se sabe que los linfocitos T CD8+ citotóxicos juegan un papel importante en la inducción de la muerte de las células musculares, un proceso conocido como necroptosis. El principal tratamiento hasta la fecha consiste en la administración de glucocorticoides, que reducen la inflamación y también presentan un efecto inmunosupresor, reduciendo el daño muscular provocado por los linfocitos. Pero su uso a largo plazo presenta numerosos efectos secundarios, entre los que se encuentra la pérdida del tono muscular, por lo que en muchos casos incluso resultan contraproducentes.

Aprovechando el conocimiento creciente sobre los efectos pleiotrópicos de los agonistas del GLP-1R, entre los que se incluyen los antiinflamatorios, la inhibición de la muerte celular y la supresión de la pérdida de masa muscular, los autores plantearon un estudio preclínico utilizando muestras musculares de 12 pacientes de polimiositis y de dermatomiositis, así como un modelo animal –murino– de la enfermedad. En ambos casos se evaluó la eficacia del compuesto experimental PF1801, un agonista del GLP-1R, en monoterapia o en combinación con prednisolona. Entre sus principales hallazgos, se comprobó que el receptor de GLP-1 se expresaba en los músculos inflamados por la polimiositis y, tras la administración de PF1801 tanto en monoterapia como en combinación, se observó una supresión de la debilidad muscular en el modelo murino, con disminución del diámetro de las fibras musculares (indicativo de una reducción de la inflamación) y una recuperación del tono muscular, así como una reducción *in vitro* de mediadores de la inflamación como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 y una disminución de la necroptosis mediante la activación de una

proteína cinasa de AMP y la inhibición de PGAM5, una proteína mitocondrial relacionada con la necroptosis de las fibras musculares.

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio preclínico, es todavía pronto para especular sobre la eficacia de los agonistas del GLP-1R en la polimiositis, pero dada la escasez de tratamientos para esta enfermedad y el buen perfil de seguridad con que cuentan estos fármacos, ampliamente conocido por sus años de uso en el tratamiento de la diabetes, los resultados comentados pueden suponer un acicate para continuar apostando por esta línea de investigación.

**Kamiya M, Mizoguchi F, Yasuda S.** Amelioration of inflammatory myopathies by glucagon-like peptide-1 receptor agonist via suppressing muscle fibre necroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(4): 2118-31. DOI: 10.1002/jcsm.13025.

## SE CONFIRMA LA ASOCIACIÓN ENTRE VIDA SEDENTARIA CON ESCASA ACTIVIDAD COGNITIVA Y RIESGO DE DEMENCIA

La relación entre la actividad física y la salud está bien descrita en la literatura científica desde hace décadas. También, más concretamente, se ha relacionado el nivel de actividad física con el deterioro cognitivo y con la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Ahora, un estudio que ha evaluado durante más de 11 años a casi 150.000 adultos mayores de 60 años ha encontrado que, al margen de la actividad física, existe una asociación entre el tiempo destinado a actividades sedentarias de escasa exigencia cognitiva, como ver la televisión, y un riesgo incrementado de demencia.

En este estudio participaron adultos no diagnosticados de demencia que a través de un cuestionario informaban de su actividad diaria, incluyendo el tiempo que pasaban sentados viendo la televisión o utilizando el ordenador.