

Monodosis

¿SON LAS CÉLULAS CAR-T “UNIVERSALES” EL FUTURO DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA?

La terapia con células CAR-T autólogas representa uno de los avances más recientes y prometedores de la medicina oncológica. Sin embargo, en la práctica su utilidad se ve en parte limitada por factores como el elevado coste, la complejidad asociada al propio proceso de ingeniería celular, el largo periodo de tiempo necesario para llevar a cabo el cultivo de las células (que en ocasiones obliga a descartar esta posibilidad terapéutica), y a ciertos efectos adversos provocados por la activación del sistema inmunitario frente a las células infundidas.

Para superar tales limitaciones, un equipo de investigadores de Reino Unido ha planteado una alternativa que consiste en la edición genética mediante la tecnología CRISPR-Cas9 para eliminar la cadena α del receptor de las células T alogénicas (de donante distinto al receptor), a fin de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y también eliminar la molécula CD52, a fin de aumentar la supervivencia de estas células T. De este modo, las células generadas serían potencialmente universales y estarían listas para usar en cualquier paciente.

Se diseñó un estudio clínico de fase 1 abierto y no aleatorizado en el que participaron 6 niños con edades comprendidas entre los 14 meses y los 11 años, con leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) CD19+ recidivante o refractaria al resto de tratamientos. Estos son pacientes con enfermedad avanzada y para los que no existía ninguna alternativa terapéutica. Con carácter previo a la infusión de las células T con un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 y editadas genéticamente se realizó un proceso de acondiciona-

miento con fludarabina, ciclofosfamida y alemtuzumab con el objetivo de generar una inmunosupresión –linfodepleción– que evitara el rechazo. Tras la infusión de una dosis de $0,8 \times 10^6$ hasta 2×10^6 células/kg se observó expansión celular del clon de células T infundidas y remisión de la enfermedad en 4 de los 6 pacientes, que fueron después sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, como opción potencialmente curativa. De esos 4 niños, 2 continuaron en remisión de su leucemia tras 9 y 18 meses, respectivamente, mientras que otros 2 recayeron en la enfermedad. En general los efectos adversos observados fueron leves o moderados, exceptuando un caso de neurotoxicidad de grado 4 y un caso de EICH cutánea, que fueron transitorios y se resolvieron con tratamiento. No se vio ningún caso de toxicidad inmediata posinfusión.

A pesar de tratarse de una muestra pequeña, propia por otro lado de un ensayo de fase 1, este estudio pone de manifiesto el potencial de desarrollo de las terapias CAR-T. Considerando que los pacientes carecían de alternativa terapéutica, la trascendencia del resultado de curación o, al menos, de remisión a largo plazo para dos de los pacientes es aún mayor. La edición genética de células T alogénicas con CRISPR-Cas9 abre la puerta a ofrecer tratamientos universales (para cualquier paciente que cumpliera ciertos criterios clínicos), más precoces (podrían estar rápidamente disponibles, en stock en los hospitales) y en estadios más tempranos de la enfermedad (por un potencial abaratamiento de su coste). Pero se debe aún esperar a estudios más amplios y con adecuado diseño para poder extraer conclusiones sólidas.

Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA, Syed F, Zhan H, Etuk A et al. TT52 CRISPR-CAR group. Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B cell Leukemia. *Sci Transl Med.* 2022; 14(668): eabq3010. DOI: 10.1126/scitranslmed.abq3010.

LAS PRESCRIPCIONES INTRAHOSPITALARIAS DE ANTIMICROBIANOS COMO CAMPO DE OPTIMIZACIÓN

Las resistencias a los agentes antimicrobianos representan actualmente –y a futuro– uno de los principales desafíos tanto para la investigación sanitaria como para los sistemas de salud. Una problemática que ha ido ganando cada vez más relevancia debido en buena medida al uso excesivo –en ocasiones, mal uso– que se ha hecho de los antibióticos a lo largo de las décadas pasadas, tanto en humanos como en animales. La sujeción a prescripción médica de los medicamentos antimicrobianos en España pretende atajar una parte del problema, en tanto que su uso requiere un diagnóstico previo por un médico o veterinario. Sin embargo, las resistencias adquiridas en el pasado por muchos microorganismos patógenos y el desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia, ocasionados por factores como el incumplimiento de la pauta posológica o los tratamientos empíricos no adecuados, entre otros, obligan a perseverar en la optimización de su uso.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio –denominado PAUSATE– realizado en España sobre el uso hospitalario de antimicrobianos. Se trata de una investigación observacional, multicéntrica y transversal, sobre el 10% de los pacientes ingresados en los 103 hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. Los autores, farmacéuticos hospitalarios, utilizaron un algoritmo para calificar la prescripción como adecuada, mejorable, inadecuada o no valorable. Se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana; de entre estos, 424 (28,3%) recibieron terapia combinada. Los antibióticos más frecuentemente

prescritos fueron amoxicilina-clavulánico (7,2%), ceftriaxona (6,4%), piperacilina-tazobactam (5,8%) y meropenem (4,0%). Los antifúngicos y antivirales tienen una presencia muy inferior, siendo los principales fluconazol (1,7%) y aciclovir (1,3%), respectivamente. Estos datos están en consonancia con los que publicó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2019.

La prescripción se consideró adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2%, en función de variables como la indicación del antimicrobiano, la pauta posológica, la duración del tratamiento o el registro en la historia clínica. Entre otros hallazgos, se vio que era mucho más frecuente la duración excesiva del tratamiento frente a una duración corta (19% vs 2%). No obstante, especial preocupación comporta el hecho de que casi una de cada cinco prescripciones se considerara inadecuada, o sea, la consideración del tratamiento por parte del farmacéutico como innecesario, ineficaz o perjudicial para el paciente.

Si bien el estudio cuenta con varias limitaciones, entre las que destacan un sesgo de selección al incluir únicamente a pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano (excluyendo a pacientes que lo necesitaban y no lo recibieron) o la recogida de datos durante un periodo de exceso de ingresos por COVID-19, lo que pudo ocasionar un mayor número de prescripciones de antimicrobianos, el estudio evidencia que, a pesar del alto nivel de concienciación y de la puesta en marcha de acciones como el PRAN (Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos), todavía existe un amplio margen de mejora en el uso racional de los medicamentos antimicrobianos.

Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarra-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J et al. Estudio PAUSATE:

Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España. *Farmacia Hospitalaria*. 2022; 46(5): 271-81. DOI: 10.7399/fh.13152

EL SUEÑO: SU RELEVANCIA CLÍNICA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

Bien conocida es la importancia de un descanso suficiente para disfrutar de un rendimiento físico y mental normal. Aunque no todas las personas necesitan dormir el mismo número de horas para sentirse despejadas y activas al despertar, la relación entre el sueño y la salud va mucho más allá: numerosos estudios han probado la relación causal que existe entre un descanso nocturno insuficiente y el desarrollo de determinadas enfermedades crónicas, como la diabetes o la enfermedad cardiovascular.

Un reciente trabajo ha examinado la asociación entre la duración del sueño y la aparición de más de una enfermedad crónica (multimorbilidad) usando los datos de otro estudio prospectivo con un periodo de seguimiento de 25 años. La duración del sueño fue auto-reportada por los participantes seis veces entre 1985 y 2016 y fue analizada a las edades de 50, 60 y 70 años. Se evaluaron los datos de un total de 7.864 participantes (32,5% mujeres), que se consideraron elegibles por no presentar multimorbilidad a los 50 años. De ellos, alrededor del 7% reportaron una duración del sueño de máximo 5 horas, mientras que una mayoría (60,5%) informó de una duración del sueño de 7 horas o más. En comparación con aquellos que dormían 7 horas, quienes dormían 5 horas o menos presentaban un riesgo incrementado –en un 30%– de padecer multimorbilidad (*hazard ratio* HR= 1,30; $p < 0,001$). Datos similares se observaron para los participantes de 60 y 70 años (HR= 1,32 y 1,40, respectivamente; $p < 0,001$). Además, dormir 5 o menos horas a los 50 años también se asoció con mayor probabilidad de aparición de una primera enfermedad crónica (HR= 1,20; $p = 0,003$).

Teniendo presentes las potenciales consecuencias a largo plazo de un sueño escaso, merece la pena mencionar también los resultados de otra investigación respecto de una causa relativamente frecuente de mal descanso: las pesa-

dillas. A pesar de que las pesadillas son habituales, en ciertos casos constituyen un trastorno patológico (más de una pesadilla a la semana de forma crónica) que afecta a la calidad y a la cantidad de sueño de la persona que las sufre. Se estima que afecta a alrededor del 4% de la población y el tratamiento suele consistir en una terapia que pretende reconstruir la pesadilla narrada por el paciente de forma que resulte positiva (*imagery rehearsal therapy*, IRT, en inglés). Sin embargo, esta terapia no siempre es efectiva, por lo que un grupo de investigadores ha planteado una estrategia (*targeted memory reactivation*, TMR, en inglés) que consiste en añadir a la terapia anterior un sonido durante la fase REM del sueño con el objetivo de modular las emociones del paciente mientras está dormido y evitar la aparición de las pesadillas. En el estudio participaron 36 pacientes, de los cuales la mitad se sometió a las terapias IRT y TMR y el resto solo a IRT (como control). Los resultados mostraron que los pacientes tratados con TMR experimentaron menos pesadillas y sueños más agradables incluso tres meses después de la finalización de la terapia.

En definitiva, se comentan aquí nuevas muestras de que la investigación biomédica sobre el sueño está adquiriendo una importancia creciente: dado que cada vez se conocen mejor las consecuencias de su déficit, parece evidente que los programas de prevención en salud pública deberían hacer un mayor hincapié en las recomendaciones sobre higiene del sueño.

Sabia S, Dugravot A, Léger D, Ben Hassen C, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of sleep duration at age 50, 60, and 70 years with risk of multimorbidity in the UK: 25-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*. 2022; 19(10): e1004109. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004109.

Schwartz S, Clerget A, Perogamvros L. Enhancing imagery rehearsal therapy for nightmares with targeted memory reactivation. *Current biology*. 2022; 32: 1-9. DOI: 10.1016/j.cub.2022.09.032.