

Monodosis

MÁS CERCA DE UNA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA MASCULINA

La amplia disponibilidad métodos anticonceptivos ha supuesto una revolución en el control de la planificación familiar en las últimas décadas. Sin embargo, buena parte de estos métodos, especialmente aquellos que se consideran altamente efectivos basados en métodos hormonales, están dirigidos específicamente a las mujeres. Este hecho puede analizarse desde una doble perspectiva: por un lado, los anticonceptivos orales han empoderado a las mujeres al permitirles ejercer el control sobre la maternidad de acuerdo a sus decisiones; pero, por otro, estos tratamientos, aunque son muy seguros, en algunos casos pueden producir efectos adversos e implican la necesidad de seguir de manera estricta la pauta prescrita durante largos periodos.

Las opciones anticonceptivas en los hombres se han limitado fundamentalmente al uso del preservativo, que además permite prevenir múltiples infecciones de transmisión sexual, y a la vasectomía, que es el método más eficaz, pero tiene un carácter irreversible.

Cabe destacar los recientes hallazgos de un grupo de científicos que ha desarrollado un nuevo método anticonceptivo masculino que permite un uso a demanda gracias a la rapidez en la instauración del efecto. El mecanismo de acción de la molécula desarrollada se basa en la inhibición de una isoenzima de la adenilato ciclasa soluble que se presenta de manera casi exclusiva en los espermatozoides y que es fundamental para que estos puedan moverse. El nuevo

candidato a medicamento, por ahora denominado TDI-11861, se administró a ratones en una dosis de 50 mg/kg. Tras la administración tanto oral como parenteral, los investigadores pudieron observar que los espermatozoides presentes en el epidídimo eran prácticamente inmóviles, pero no se produjo toxicidad sobre estas células ni se vieron afectadas el resto de sus funciones. Esto, que en teoría podría servir para hacer temporalmente infértiles a estos ratones, se confirmó *in vivo* al no reportarse ningún embarazo en las hembras tras la cópula hasta 2 horas tras la administración. La eficacia anticonceptiva reportada hasta las 3 horas postratamiento fue del 91%, mientras que tras 24 horas los espermatozoides habían recuperado totalmente su funcionalidad y los ratones volvían a ser fértiles.

A pesar de que el tratamiento en ratones no causó ninguna alteración en su comportamiento ni otros efectos adversos, confirmar estos resultados en humanos requerirá de la realización de ensayos clínicos prospectivos suficientemente potentes para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento y establecer una dosis adecuada. Lo que parece claro es que este tipo de estrategia farmacológica anticonceptiva ayudaría a equilibrar la responsabilidad entre hombres y mujeres a la hora de prevenir embarazos no deseados.

Balbach M, Rossetti T, Ferreira J, Ghanem L, Ritagliati C, Myers RW et al. On-demand male contraception via acute inhibition of soluble adenylyl cyclase. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 637. DOI: 10.1038/s41467-023-36119-6.

EL PAPEL DE LOS GENES EN LA PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

La farmacogenética es la disciplina que estudia el modo en que los distintos polimorfismos genéticos presentes en las poblaciones humanas se relacionan con los efectos de los fármacos en el organismo, tanto en términos de eficacia como de seguridad. Un ejemplo clásico es el de los metabolizadores ultrarrápidos a través de la isoenzima 2D6 del citocromo P450, en los que la codeína se metaboliza en alto grado a morfina, lo que conduce a efectos más potentes y también a mayores efectos adversos relacionados con este fármaco.

Los avances tecnológicos en este ámbito se encaminan en buena medida hacia la prevención de posibles efectos adversos tras la administración de un medicamento a través del conocimiento del perfil genético individual. Si bien el metabolismo de los fármacos es muy complejo e implica a un gran número de proteínas codificadas por cientos de genes, las más comunes o preocupantes se relacionan con un número de variantes alélicas más reducido.

Con esta idea en mente, un grupo internacional de investigadores ha elaborado un panel que serviría de cribado para prevenir reacciones adversas a medicamentos a partir de 12 genes. Para ello, diseñaron un estudio abierto, controlado y aleatorizado por grupos en 18 hospitales y 28 farmacias comunitarias en varios países europeos, incluido España. En el estudio se incluyó a 6944 pacien-

tes en quienes se determinaron 50 posibles variantes alélicas para 12 genes asociados con posibles efectos adversos tras la administración de medicamentos. De entre aquellos participantes en los que se descubrieron variantes que podían interaccionar con su tratamiento estándar provocando efectos adversos, aproximadamente la mitad recibió un fármaco alternativo, mientras que la otra mitad recibió el tratamiento estándar. Se observaron efectos adversos en el 21% de los pacientes tratados con el fármaco alternativo vs. el 28% de los que recibieron el fármaco estándar, lo que se tradujo en una incidencia significativamente menor (OR: 0,70; $p=0,0075$). Considerando al conjunto de los participantes con independencia del perfil genético, se observaron efectos adversos en un 22% de los participantes que recibió el tratamiento alternativo y en un 29% de los que recibieron el tratamiento estándar (OR: 0,70; $p<0,0001$).

Estos datos revelan, por tanto, una reducción clínicamente relevante en la proporción de pacientes que sufrió efectos adversos tras recibir una terapia escogida en base al perfil genético individual. Aunque no cabe esperar a corto plazo una generalización en la introducción de este tipo de cribados en la práctica clínica habitual (en parte, por aspectos económico), los resultados obtenidos en este estudio son una primera prueba sólida de que la investigación clínica sistematizada por esta vía puede incrementar las garantías de seguridad de los tratamientos farmacológicos, suponiendo, en consecuencia, importantes ahorros económicos al sistema.

Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023; 401(10374): 347-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4.

NUEVAS POSIBILIDADES PARA UN VIEJO FÁRMACO: ¿ES ÚTIL LA ATROPINA PARA PREVENIR LA MIOPIA?

La miopía es un defecto de la visión caracterizado por la dificultad para visualizar objetos lejanos de manera clara. Se trata de uno de los trastornos más comunes de la vista a nivel mundial, estimándose una prevalencia superior al 80% en algunos países asiáticos y de entre el 30% y el 40% en Europa. Cuando aparece en edades tempranas, la miopía suele acabar progresando con el tiempo a pesar del tratamiento, provocando importantes problemas de visión. El tratamiento habitual consiste en el uso de diferentes tipos de lentes o en la cirugía, que permiten mejorar la visión o corregir parcialmente el defecto, pero generalmente no logran revertirlo por completo.

Recientemente se ha investigado la utilidad de la atropina como posible tratamiento de este trastorno en niños. La atropina es un fármaco que ha sido utilizado con múltiples propósitos a lo largo de la historia y que en la actualidad se administra en forma de colirio como midriático o ciclopéjico en el examen de refracción ocular y para el tratamiento de procesos inflamatorios del ojo como la uveítis, la iritis y la iridociclitis,

A fin de evaluar la eficacia de este antiguo fármaco en la miopía se diseñó un estudio aleatorizado, controlado por placebo y doble ciego en el que participaron 353 niños no miopes con el objetivo de comparar la incidencia acumulada de miopía tras dos años de tratamiento. Se aleatorizó en proporción 1:1:1 a los participantes en tres brazos de tratamiento para recibir una dosis nocturna en forma de colirio con atropina 0,05%, atropina 0,01% o placebo. Las incidencias acumula-

das de miopía fueron del 28%, 46% y 53% respectivamente. La dosis más elevada de atropina redujo de manera significativa la incidencia de miopía respecto a placebo y también respecto a la dosis inferior, mientras que ésta y el placebo no fueron significativamente diferentes. El evento adverso más frecuente durante el estudio fue la fotofobia, reportado con similar incidencia con la dosis más alta de atropina y con placebo (12%).

No obstante, esta intervención implicaría administrar un medicamento a personas todavía sanas con un objetivo de prevención, por lo que su utilidad clínica deberá ser exhaustivamente evaluada y será necesario replicar los resultados en estudios clínicos a más largo plazo, porque a pesar de los resultados positivos obtenidos para la dosis más elevada de atropina, todavía no es posible afirmar si el fármaco pudo prevenir la miopía, retrasarla o si el efecto observado fue casual.

Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Tang F, Wong ES et al. Effect of Low-Concentration Atropine Eye Drops vs Placebo on Myopia Incidence in Children: The LAMP2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 329(6): 472-81. DOI: 10.1001/jama.2022.24162.