Monodosis

BACLOFENO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: ¿TAMBIÉN PARA INDUCIR LA REMIELINIZACIÓN?

La esclerosis múltiple es una enfermedad en la que se produce un ataque de las células del sistema inmunitario a las vainas de mielina que recubren los axones de las células nerviosas. La mielina es fundamental para permitir que la transmisión nerviosa se produzca a gran velocidad, de modo que los síntomas más característicos de la enfermedad, tales como debilidad muscular, pérdida de la sensibilidad y rigidez o espasticidad muscular, están directamente asociados a la desmielinización.

El baclofeno es un fármaco usado desde hace décadas como tratamiento de la espasticidad en diferentes enfermedades, entre ellas la esclerosis múltiple. Actúa como un agonista selectivo del receptor B del ácido gamma-aminobutírico ($GABA_B$) reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y, así, la contracción y la rigidez muscular.

Sin embargo, recientemente se ha descubierto un posible nuevo mecanismo por el cual el baclofeno podría ser de utilidad para los pacientes con esclerosis múltiple. Un grupo de investigadores de distintas instituciones científicas españolas ha llevado a cabo un estudio *in vitro* a partir de tejido nervioso de modelos de rata y ratón a los que se provocó desmielinización en el sistema nervioso central (SNC) y que posteriormente fueron tratados con suero salino o baclofeno por vía intraperitoneal. De los animales se extrajo tejido cerebelar y del nervio óptico y se analizó por métodos inmunohistoquímicos o por microscopía de transmisión electrónica. Los resultados indican que la administración de baclofeno indujo la remielinización de estos tejidos y que el tratamiento podría contribuir a la maduración de los oligodendrocitos, las células encargadas de producir la vaina de mielina en el SNC. Los investigadores hipotetizan, en definitiva, que este efecto podría deberse a la activación específica del receptor de $GABA_B$ producida por el baclofeno.

Dado que la magnitud de la pérdida de mielina se relaciona directamente con la gravedad de la esclerosis múltiple, la posibilidad de incrementar la capacidad de remielinización podría permitir un mejor control de la enfermedad, aun no suponiendo una cura de la misma. El hecho de que el baclofeno sea ya un fármaco habitualmente utilizado en pacientes con esclerosis múltiple abre la puerta a analizar mediante técnicas de imagen no invasivas el posible efecto en humanos en la remielinización. Por ahora se cuenta con estos resultados en modelos animales, pero la determinación de la eficacia y, en su caso, de una dosis apropiada, requerirá de estudios clínicos exhaustivos.

Serrano-Regal MP, Bayón-Cordero L, Chara Ventura JC, Ochoa-Bueno BI, Tepavcevic V, Matute C *et al.* GABAB receptor agonist baclofen promotes central nervous system remyelination. Glia. 2022; 70(12): 2426-40. DOI: 10.1002/glia.24262.

MÁS CERCA DE UNA PRUEBA NO INVASIVA DE CRIBADO EN CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más prevalentes en España y fue la causa de más de 4000 fallecimientos en nuestro país en el año 2021. El diagnóstico precoz es fundamental para el pronóstico, puesto que en el caso de los tumores localizados la supervivencia a los 5 años es superior al 80%, mientras que se reduce a menos del 50% si la detección se produce en estadios avanzada. La prueba considerada actualmente como *gold standard* en el diagnóstico del cáncer de vejiga es la cistoscopia. Se trata de una prueba invasiva y que causa molestia e incomodidad en los pacientes, al consistir en la introducción de un tubo con una cámara a través del meato urinario hasta la uretra y la vejiga con el objetivo de visualizar el tejido y, en su caso, tomar una muestra histológica que posteriormente podrá ser analizada en laboratorio.

Tratando de reducir esta incomodidad, se ha investigado con nuevas técnicas y métodos mínimamente invasivos pero con alta sensibilidad y especificidad. Este ha sido el propósito de un equipo de investigadores que, aprovechando los avances en genética y biología molecular, ha diseñado y validado un test urinario que permite detectar mutaciones en 10 genes relacionados con un incremento del riesgo de desarrollar la enfermedad[1].

Se recogieron muestras de orina de más de 50 000 participantes a lo largo de 10 años, 40 de los cuales desarrollaron la enfermedad en ese periodo.

1 Los resultados, todavía no publicados, se han difundido en una nota de prensa disponible en: https://eaucongress.uroweb.org/press-release-urine-gene-test-can-predict-bladder-cancer-years-before-diagnosis/.

Se pudieron analizar las muestras de 29 de esos 40 pacientes y se testaron frente a las de otros 98 participantes que sirvieron de control. Los parámetros incluidos en el test permitieron la identificación del 66% de los casos de cáncer con muestras recogidas hasta 12 años antes del diagnóstico. En 14 casos el cáncer se produjo en los 7 años siguientes a la recolección de la muestra y, de ellos, con el test pudo predecirse el 86%. En los pacientes con resultado negativo en el test que padecieron cáncer de vejiga durante el periodo de seguimiento, éste se produjo al menos 6 años después de la recolección de la muestra. También se analizaron muestras de orina de pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, encontrándose mutaciones en el test urinario en el 71% de los pacientes con tumores visibles en cistoscopia, mientras que el test fue negativo en el 94% de los casos en que la cistoscopia también fue negativa.

Las características de este test lo convierten en un buen candidato para servir de técnica de cribado poblacional, pero antes de ello deberán realizarse estudios más amplios que permitan cuantificar detalladamente la sensibilidad y la especificidad de la prueba, parámetros cruciales dada la gravedad que puede conllevar un diagnóstico erróneo, especialmente en caso de falso negativo.

INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR EN LA INFANCIA Y MORTALIDAD PREMATURA EN EL ADULTO

La infancia temprana, el periodo que abarca los 2 primeros años de vida, es a la vez una etapa crucial en el desarrollo de todos los órganos y un momento en el que la susceptibilidad a numerosos factores agresivos se encuentra incrementada, por ejemplo como consecuencia de la madurez incompleta del sistema inmunitario, que provoca una mayor vulnerabilidad frente a las infecciones.

La sospecha de que estas infecciones padecidas en los primeros meses de vida puedan tener repercusiones tales como un aumento del riesgo de desarrollar comorbilidades e incluso de condicionar un aumento de la mortalidad en la edad adulta ha llevado a un equipo de investigadores británicos a realizar un estudio longitudinal de cohortes con el objetivo de estimar la asociación entre las infecciones del tracto respiratorio inferior (en adelante, ITRI) en la infancia temprana y el riesgo de mortalidad prematura en el adulto debida a una enfermedad respiratoria.

En su trabajo emplearon una cohorte representativa de 5362 personas nacidas en Reino Unido en marzo de 1946, con 3589 participantes que se incluyeron en el análisis de supervivencia a partir de 1972 (tras cumplir 26 años). De entre estos, el 25% de los participantes que padeció una ITRI en la infancia temprana presentaba un mayor riesgo de muerte hasta los 73 años respecto a aquellos que no la padecieron (HR: 1,93; p= 0,021), tras ajustar el análisis en función de factores como el peso al nacer, el hábito tabáquico o factores socioeconómicos. Estos datos se corresponden con un exceso de riesgo poblacional del 20,4% y con un exceso de mortalidad estimado en aproximadamente 180 000 personas en Inglaterra y Gales entre 1972 y 2019. Por tanto, las ITRI en la infancia temprana se asociaron en este estudio a una probabilidad de muerte prematura de casi el doble respecto a la población no afectada por este factor.

En este estudio no se diferenció entre tipos de ITRI (bronquitis, bronquiolitis o neumonía, por ejemplo) ni entre agentes causales, por lo que no permite conocer si el exceso de riesgo observado está relacionado en mayor medida con un tipo de exposición más concreta, o si el mero hecho de padecer estas infecciones resulta por sí mismo en un mayor riesgo de muerte prematura por enfermedades respiratorias. No obstante, los resultados ponen de relieve la importancia de prevenir infecciones graves en este crítico periodo de la vida (y también de tratarlas adecuadamente) y abren la puerta a realizar estudios más concretos que arrojen luz sobre el mecanismo concreto que subyace tras este aumento del riesgo.

Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA *et al.* Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. Lancet. 2023: S0140-6736(23)00131-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00131-9.