

# Monodosis

## DIFERENTE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN SEXOS: EL CASO DE LA VACUNA ANTIGRIPIAL

Como cada año, la entrada en el otoño viene acompañada de una nueva temporada de gripe y, por tanto, también de una nueva temporada de vacunación antigripal. La inmunización activa frente al virus de la gripe está especialmente recomendada en aquellas personas que presentan un mayor riesgo de sufrir complicaciones por la infección y en personas, como los trabajadores del ámbito sanitario, que pueden transmitir la enfermedad a otras personas en situación de riesgo. Los beneficios de la vacunación frente a la gripe están ampliamente contrastados, tanto para las personas vacunadas como para la sociedad y para la sostenibilidad del propio sistema sanitario. No obstante, a pesar de contar con un buen perfil de eficacia y seguridad, estas vacunas pueden producir algunos efectos adversos, por lo general leves y pasajeros, cuya frecuencia se puede relacionar en cierta medida con factores biológicos individuales, tales como la edad o el sexo.

Partiendo de la hipótesis de un diferente perfil de seguridad en función del sexo, un grupo de investigadores canadienses ha llevado a cabo un metaanálisis en el que han utilizado una muestra de 18 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados y controlados, con datos de 34 343 adultos (54% mujeres) incluidos en los análisis de seguridad de los estudios clínicos y para los que se dispone de datos de eventos adversos.

De acuerdo a sus resultados, el dolor fue la reacción local más común, mientras que el dolor de cabeza y las mialgias fueron los eventos más frecuentes a nivel sistémico. Las mujeres que recibieron la vacuna antigripal<sup>1</sup> presentaron un mayor riesgo de sufrir reacciones locales en el sitio de inyección en comparación con los varones, tanto en el grupo de mujeres más jóvenes –de 18 a 64 años– (RR: 1,29; IC<sub>95%</sub> 1,21-1,37), como en las mayores de 65 años (RR: 1,43; IC<sub>95%</sub> 1,28-1,60). Con respecto a las reacciones de ese tipo consideradas graves, el riesgo de sufrirlas también fue superior para las mujeres, aunque en este caso se observó un riesgo menor para las mayores de 65 años en comparación con las más jóvenes (RR: 1,51 vs. 1,70). El riesgo de eventos sistémicos –por ejemplo: fiebre, dolor de cabeza o mialgia– también se estimó superior en mujeres que en hombres, con escasas diferencias entre los dos grupos de edad considerados (RR: 1,25-1,27). En cambio, los eventos sistémicos considerados graves fueron más comunes en las mujeres de 18-64 años (RR: 2,12 vs. 1,48).

A pesar de los resultados aquí expuestos, conviene tener en cuenta que incluso los eventos graves observados asociados a la vacuna frente a la gripe son transitorios y reversibles, por lo que el balance beneficio-riesgo es claramente positivo incluso en estos casos. No obstante, el conocimiento de este tipo de diferencias en el perfil de seguridad de los medicamentos es clave para establecer medidas adecuadas de tratamiento y optimizar el consejo por parte de los profesionales sanitarios.

Kiely M, Tadount F, Lo E, Sadarangani M, Wei SQ, Rafferty E et al. Sex differences in adverse events following seasonal influenza vaccines: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Epidemiol Community Health*. 2023; jech-2023-220781. DOI: 10.1136/jech-2023-220781.

## EL USO DE MOLNUPIRAVIR SE ASOCIA CON NUEVAS MUTACIONES EN EL SARS-COV-2

La introducción de fármacos antivirales en la terapéutica de la COVID-19 ha sido, junto con las vacunas, una de las principales herramientas farmacológicas que han permitido conseguir el control de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, reduciendo el riesgo de enfermedad grave y, de este modo, la presión asistencial para los sistemas sanitarios. En los momentos más críticos de la expansión del virus, la necesidad de encontrar tratamientos eficaces se consideró imperiosa, y rápidamente comenzaron a surgir distintas alternativas que, en la mayoría de los casos, resultaron ser ineficaces o incluso contraproducentes.

Un ejemplo de este tipo es molnupiravir, un antiviral oral análogo de nucleósidos que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 al incrementar el número de mutaciones en el ARN viral, de modo que el virus perdería su capacidad infectiva. Aunque molnupiravir no ha llegado a estar comercializado en la Unión Europea debido a que la Agencia Europea de Medicamentos recomendó a la Comisión Europea rechazar la concesión de su autorización, sí se ha utilizado en otros países<sup>2</sup>.

1 Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron realizados entre 2010 y 2018 y, por tanto, en ellos se analizaron vacunas antigripales adaptadas a las recomendaciones de cada temporada.

2 Por ejemplo, la FDA estadounidense concedió una autorización de uso de emergencia a finales de 2021. Molnupiravir también se ha utilizado en Reino Unido, Japón, Australia o China.

En un estudio llevado a cabo en Reino Unido y publicado recientemente se ha podido comprobar que, en aquellos individuos en los que el tratamiento con molnupiravir no consigue erradicar por completo la infección, las mutaciones acumuladas en el virus no serían suficientes para convertirlo en inviable, de modo que podrían transmitirse entre personas con el potencial de generar una nueva variante. Los investigadores observaron que tras la introducción de molnupiravir se han encontrado mutaciones concretas no identificadas con anterioridad, específicamente en aquellos países en los que se ha empleado este fármaco.

Aunque por el momento no se ha descubierto ninguna variante viral de preocupación asociada a las mutaciones inducidas por molnupiravir, el hecho de que algunas partículas virales de SARS-CoV-2 conserven su capacidad infectiva implica el riesgo de que en algún momento estas mutaciones puedan comprometer la eficacia tanto de los tratamientos antivirales como de las vacunas disponibles. Por este motivo, los hallazgos de esta investigación podrían tener consecuencias en el estatus legal del medicamento en aquellos países en los que su uso ha sido autorizado, con mayor motivo teniendo en cuenta la disponibilidad actual de alternativas con eficacia contrastada y que por el momento no se han asociado a este tipo de riesgos.

**Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield I, Hartman H, Løchen A, Peacock TP *et al.***

A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes. *Nature*. 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06649-6.

## BIOPSIA LÍQUIDA EN LECHE MATERNA PARA DETECTAR CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más prevalente, constituyendo la primera causa de muerte en el sexo femenino a nivel global. La detección precoz mediante la adecuada autoexploración y, de manera especial, a través de la mamografía, ha permitido, junto con el desarrollo de fármacos altamente específicos, reducir la mortalidad asociada a este tipo de neoplasias. Debido a que el desarrollo del cáncer se suele asociar con la edad avanzada, el diagnóstico puede retrasarse en mujeres más jóvenes. Más concretamente, cuando el cáncer de mama se presenta durante el embarazo las pruebas de diagnóstico basadas en imagen, como es el caso de la mamografía, resultan menos sensibles por los cambios en la morfología mamaria. Y cuando el cáncer se produce hasta 10 años después del parto, el pronóstico se ve empeorado por una tendencia incrementada a las metástasis. Estos factores dan cuenta de la importancia de desarrollar métodos específicos de diagnóstico precoz del cáncer de mama en el periodo peri y posnatal.

Con este objetivo, un grupo de investigadores españoles ha llevado a cabo un estudio –todavía en marcha– en el que se ha analizado la leche materna de mujeres sanas (grupo de control; n=12) menores de 40 años y sin mutaciones conocidas asociadas a un riesgo incrementado de cáncer y con diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo o la lactancia (n=19). En las muestras se analizó la presencia de ADN libre circulante de origen tumoral (ADNct), que resultó positivo en 13 de las 15 pacientes con cáncer. Adicionalmente se realizó una biopsia líquida en plasma, en la cual la concentración de ADN tumoral fue 90 veces inferior que

en leche materna. Hubo dos casos en los que el análisis de la leche materna reveló la presencia de ADN tumoral 6 y 18 meses antes del diagnóstico mediante ecografía mamaria.

El limitado número de participantes en el estudio impide por ahora extraer conclusiones sólidas sobre la pertinencia de establecer este análisis de manera rutinaria. Para salvar esta limitación, los autores continúan su trabajo con el objetivo de analizar 5000 muestras de leche materna de mujeres embarazadas con 40 años o más, o portadoras de alguna mutación de riesgo. Aunque pendientes, pues, de confirmación, estos resultados son relevantes tanto por el hecho de confirmar la presencia de ADNct en muestras de leche materna como por haber descubierto que el material genético del tumor puede hallarse en este fluido biológico varios meses antes de que las pruebas de imagen permitan detectar la presencia del tumor. En definitiva, la aplicación de esta técnica podría tener importantes implicaciones en el pronóstico de las pacientes jóvenes con cáncer de mama.

**Saura C, Ortiz C, Matito J, Arenas EJ, Suñol A, Martín Á *et al.*** Early-Stage Breast Cancer Detection in Breast Milk. *Cancer Discov*. 2023; 13(10): 2180-91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1340.