

# Monodosis

## LOS HITOS CIENTÍFICOS MÁS DESTACADOS DE 2024

En 2024, la innovación sanitaria ha logrado avances significativos que están redefiniendo el panorama global de la salud. Muy notables son, por ejemplo, los pasos que se han dado en los últimos meses en el ámbito de la inteligencia artificial. Sirva como ejemplo la autorización por parte de la FDA del primer dispositivo basado en esta herramienta tecnológica para la detección precoz del cáncer de piel, contando con una precisión superior al 95%. Este avance con toda seguridad contribuirá a mejorar la detección temprana, abriendo el camino a un posible cambio de paradigma en el campo de la medicina.

Poniendo ahora el foco específicamente sobre los progresos en farmacología, la prestigiosa revista *Science*<sup>1</sup> ha considerado que el hito científico más disruptivo del año 2024 ha sido precisamente el descubrimiento y desarrollo clínico de un fármaco antirretroviral, lenacapavir, con capacidad para prevenir la infección por VIH con una eficacia de prácticamente el 100 % con solo una inyección subcutánea cada 6 meses. El fármaco, que además cuenta con un innovador mecanismo de acción, al ser el primer inhibidor de la cápside viral, ya se encuentra disponible en España, si bien por ahora solo con indicación en infecciones multirresistentes por VIH y en combinación con otros fármacos. Sin embargo, la eficacia demostrada como profilaxis pre-exposición permite anticipar un esperanzador horizonte en el control de esta infección.

Otros avances científicos notables que se han producido durante el año 2024, no necesariamente relacionados con medicamentos, incluyen:

- Los esperanzadores resultados de terapias CAR-T en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la miositis, con remisiones de la enfermedad a largo plazo sin tratamiento adicional, aunque con datos limitados por el momento a un número reducido de pacientes.
- La introducción de pesticidas basados en ARN, útiles frente a plagas resistentes a los pesticidas tradicionales, que muestra que las tecnologías basadas en el ARN son una revolución que va incluso más allá del ámbito médico.
- El descubrimiento de organismos multicelulares que habrían surgido mucho antes de lo que se pensaba: hace alrededor de 1600 millones de años de antigüedad, concretamente en un tipo de alga. No obstante, la formación de los primeros organismos complejos tuvo que esperar alrededor de 1000 millones de años más.
- La combinación de técnicas genéticas y arqueológicas ha permitido conocer nuevas informaciones sobre los modelos familiares en las sociedades prehistóricas. Por ejemplo, han permitido hipotetizar que las sociedades celtas antiguas eran matrilineales y que el poder de los hombres de mayor rango jerárquico procedía del estatus social de sus madres.

## ¿CUÁNTO RIESGO CARDIO METABÓLICO SUPONE EL CONSUMO DE BEBIDAS AZUCARADAS?

Los azúcares añadidos son monosacáridos y disacáridos fácilmente asimilables por nuestro organismo que se adicionan durante el procesamiento o preparación de determinados alimentos o bebidas, formando parte de numerosos productos de consumo habitual en la actualidad, como es el caso de las bebidas azucaradas. A este respecto, la evidencia científica disponible muestra que existe una relación causa-efecto entre la ingesta de azúcares añadidos y el aumento del riesgo de padecer determinadas enfermedades metabólicas. Específicamente, se sabe que el consumo de bebidas azucaradas está relacionado con la aparición de diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, el impacto de esta relación a nivel global no había sido cuantificado hasta ahora.

Con el fin de conocer estas cifras, se ha llevado a cabo un metaanálisis global en el que se incluyeron los datos de consumo de bebidas azucaradas de 184 países de todo el mundo (2,9 millones de individuos en total), así como los datos sobre las tasas de obesidad y diabetes entre los años 1990 y 2020. El equipo de investigación responsable de este estudio ha desarrollado un modelo de evaluación comparativa de riesgos<sup>2</sup> (CRA, por sus siglas en inglés), basado en líneas de evidencia independientes obtenidas a partir de otros metaanálisis, análisis prospectivos y ensayos clínicos que evaluaban los efectos de las bebidas azucaradas sobre la DM2, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

1 En: <https://www.science.org/content/article/breakthrough-2024>.

2 La evaluación comparativa de riesgos consiste en la evaluación de los cambios en el estado de salud de las poblaciones que resultan de la modificación en la distribución de la exposición a un factor de riesgo o grupo de factores de riesgo, utilizando métodos consistentes y comparables.

Los resultados, publicados en la revista *Nature*, reflejaron que, en el año 2020, 2,2 millones de nuevos casos de DM2 ( $IC_{95\%}$  2,0-2,3) y 1,2 millones de nuevos casos de ECV ( $IC_{95\%}$  1,1-1,3) eran atribuibles al consumo de bebidas azucaradas, suponiendo el 9,8 % y 3,1 %, respectivamente, de todos los nuevos casos. Además, se observó que el número de nuevos diagnósticos de ambas enfermedades que podían atribuirse al consumo de estas bebidas era más elevado en los hombres e, igualmente, en los individuos jóvenes, los individuos con menor nivel educativo y en las zonas urbanas respecto a las rurales. Geográficamente, la carga atribuible al consumo de las bebidas azucaradas fue más elevada en las regiones de América Latina y el Caribe (DM2: 24,4 % y ECV: 11,3 %) y en África subsahariana (DM2: 21,5 % y ECV: 10,5 %).

El trabajo esboza, además, el mecanismo responsable de esta relación, que se debe, por un lado, a la forma líquida de las bebidas, que facilita su rápido consumo y digestión resultando en una menor saciedad, una mayor ingesta calórica y ganancia de peso, y por otro, a su elevado contenido en azúcar y la rápida disposición de éste, que tiene como consecuencia la producción de grasa corporal, la resistencia a la insulina en músculos e hígado y la ganancia de peso.

Esta investigación pone cifras a un factor causal específico de dos de las patologías más prevalentes a nivel mundial y que mayor peso tienen sobre la morbilidad y la mortalidad, abriendo la puerta a posibles medidas orientadas a la limitación del consumo de bebidas azucaradas que atenúen este impacto sanitario; estrategias preventivas que podrían tener un coste-efectividad mucho mayor que los tratamientos posteriores.

**Lara-Castor L, O'Hearn M, Cudhea F, Miller V, Shi P, Zhang J et al.** Global Dietary Database.

Burdens of type 2 diabetes and cardiovascular disease attributable to sugar-sweetened beverages in 184 countries. *Nat Med.* 2025; DOI: 10.1038/s41591-024-03345-4. Errata en: *Nat Med.* 2025; DOI: 10.1038/s41591-025-03524-x.

## UNA INNOVADORA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE VEJIGA

Los pacientes (en su mayoría, hombres) a quienes se detecta un cáncer de vejiga no diseminado a la pared muscular o no-músculo invasivo –CVNMI–, subtipo mayoritario al diagnóstico, suelen recibir, siempre que se pueda y de manera posterior a la cirugía para resecar el tumor, inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette–Guérin (BCG), por lo general con buenos resultados clínicos. El principal problema viene ante una recaída del tumor por fallo a ese tratamiento, que representa un contexto con opciones terapéuticas escasas e insatisfactorias.

Recientemente se han divulgado los hallazgos prometedores con una novedosa inmunoterapia experimental, cretostimogén grenadenorepvec, basada en un adenovirus (serotipo 5) oncolítico que ha sido diseñado para replicarse de manera selectiva en las células tumorales con alteraciones de la vía del retinoblastoma: para ello, expresa el gen codificante para GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), mediante la inserción del promotor humano EF2-1 en su genoma. Así consigue la lisis selectiva desde dentro de las células cancerígenas.

En un estudio de fase 2, se ha evaluado la potencial eficacia de ese nuevo fármaco administrado a nivel intravesical (en un periodo de inducción con inyecciones semanales durante 6 semanas seguido de un mantenimiento trimestral posterior hasta los 18 meses si había respuesta) con la administración sistémica de pembrolizumab durante 2 años en 35 pacientes con carcinoma *in situ* –estadio inicial del CVNMI– que no responden a BCG. Se observó una tasa de respuesta completa –variable principal definida por técnicas de citología, imagen y biopsia– al año del 57,1 % ( $IC_{95\%}$  40,7-73,5), que se mantenía en niveles similares a los 2 años (51,4 %;  $IC_{95\%}$  34,9-68,0) desde el inicio. Con un seguimiento de más de 27 meses, no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta y ningún paciente había

experimentado progresión del tumor a músculo-invasivo. De modo interesante, los eventos adversos atribuidos al nuevo tratamiento fueron de bajo grado (solo sufrieron eventos adversos de grado 3 un 14 % de los pacientes), autolimitados y mayoritariamente a nivel local en la vejiga; tampoco hubo evidencia de toxicidad sinérgica con pembrolizumab.

Asimismo, en el Congreso de 2024 de la Asociación Americana de Urología se han presentado los resultados preliminares de un estudio en fase 3 de un solo brazo que ha investigado la monoterapia con cretostimogén grenadenorepvec pacientes con CVNMI de alto riesgo en estadios iniciales y sin respuesta a BCG tras la cirugía. Los datos de eficacia de 105 participantes mostraron que casi 3 de cada 4 (75,2 %;  $IC_{95\%}$  65-83) tuvieron en algún momento una respuesta completa, estando muchos de ellos libres de cáncer más allá de 1 y de 2 años (la tasa de respuesta duradera al año superó el 83 %). Hasta el 92 % de los pacientes consiguió evitar la extirpación de la vejiga y se confirmó un perfil de seguridad aceptable, pues la práctica totalidad de los pacientes (95 %) consiguió completar todos los tratamientos.

Así pues, si consideramos que las recientes estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica apuntan a que en España se van a diagnosticar en 2025 más de 22 000 casos de cáncer de vejiga –el 5º tipo de tumor más incidente, con una importante carga sanitaria–, esta inmunoterapia oncolítica emerge como una prometedora estrategia que puede cambiar el pronóstico de pacientes con CVNMI refractarios a BCG. Si bien las investigaciones en curso determinarán su beneficio-riesgo a largo plazo, también en su combinación con otras terapias, en esa necesidad médica no cubierta puede mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso reducir la necesidad de extirpar la vejiga por una expansión del tumor.

**Li R, Shah PH, Stewart TF, Nam JK, Bivalacqua TJ, Lamm DL et al.** Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial. *Nat Med.* 2024; 30(8): 2216-23. DOI: 10.1038/s41591-024-03025-3.