

Monodosis

EFICACIA DE LA MELATONINA EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19

La melatonina es una molécula derivada del triptófano que se produce y libera en seres humanos por la glándula pineal, localizada en el cerebro. Es un compuesto fisiológico que permite sincronizar nuestro ritmo circadiano y ajustar el ciclo de sueño-vigilia al ciclo natural del día y la noche. Pero además de esta actividad cronobiológica, la melatonina presenta propiedades antioxidantes y capacidad inmunomoduladora para controlar procesos inflamatorios.

Se cree que su actividad antiinflamatoria se basa en la influencia de los ritmos circadianos sobre la expresión de distintos microARN (se han identificado hasta 43 distintos, que están implicados en la regulación postranscripcional de la expresión génica) que, a través de cascadas de señalización que involucran a la proteína SIRT1, reducen la expresión de distintos mediadores de la inflamación, como el TNF- α .

Aunque ya existen estudios en seres humanos que reflejan esta actividad terapéutica, se sigue generando evidencia para evaluar su potencial terapéutico en diferentes enfermedades.

A este respecto, son de gran interés los resultados de un estudio publicado recientemente en la revista *Journal of Medical Virology*, que se llevó a cabo en el Hospital Clínico San Carlos y que se remonta a los primeros meses de la pandemia de COVID-19, cuando se observó que los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos

(UCI) presentaban tasas de mortalidad muy elevadas y existían pocas opciones terapéuticas eficaces. Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto, casi-experimental y pragmático durante cuatro periodos consecutivos, alternando grupos de control que recibían la atención estándar (SoC, del inglés *standard of care*) con grupos de tratamiento que recibían SoC más una dosis alta de melatonina oral (OBM) antes de acostarse (50-200 mg).

Se enroló a un total de 335 pacientes con COVID-19 grave y una estancia prevista superior a 48 horas en la UCI; 202 recibieron OBM con SoC y 133 recibieron solo SoC. El tratamiento con melatonina se asoció con una mortalidad a 90 días significativamente menor para el grupo OBM (20,8 % vs. 36,1 %; OR: 0,46; IC_{95%}: 0,28-0,76; $p < 0,001$). Además, los sujetos que recibieron melatonina tuvieron puntuaciones SOFA¹ más bajas en el día 4, 7, 14 y 30. La mediana de tratamiento para el grupo OBM fue de 17 días, y se produjeron acontecimientos adversos graves en 84 (41,6 %) sujetos que recibieron OBM y en 80 (60,2 %) que recibieron SoC (RR: 0,68; IC_{95%}: 0,54-0,87; $p = 0,001$). De acuerdo con estos resultados, la melatonina oral en dosis altas fue segura y se asoció con mejores resultados clínicos.

Si bien es necesaria una evaluación más detallada de la melatonina y sus posibles efectos, los resultados de este estudio abren la puerta a la posibilidad de investigar la melatonina no solo para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19, sino también para otras enfermedades graves con un elevado componente inflamatorio o de estrés oxidativo.

Sánchez-García M, Tresguerres J, Álvarez-González M *et al.* Oral Melatonin in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Pragmatic Trial. *J Med Virol.* 2026; 98(1): e70807. DOI: [10.1002/jmv.70807](https://doi.org/10.1002/jmv.70807).

EL BENEFICIO DE LOS AGONISTAS DE GLP-1... ¿HASTA CUÁNDO?

La obesidad es una enfermedad crónica y recurrente que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad prematura y afecta a casi 900 millones de adultos en todo el mundo. El auge de una nueva clase terapéutica para abordar esta patología, los agonistas del receptor de GLP-1 –aunque inicialmente desarrollados como antidiabéticos–, ha revolucionado el manejo de la obesidad, proporcionando reducciones de peso en ensayos clínicos que alcanzan entre el 15 y el 20 % del peso corporal inicial.

Además, su beneficio terapéutico va más allá de la pérdida de peso, puesto que estos fármacos han proporcionado mejoras en los marcadores y criterios de valoración cardio-metabólicos proporcionales a la magnitud de la pérdida de peso, mostrando notables mejoras a corto plazo en patologías como fibrosis hepática, apnea del sueño, mejora en los resultados renales y reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Aunque estas mejoras durante el tratamiento son innegables, la duración recomendada del uso de estos fármacos y el mantenimiento del beneficio después de la interrupción sigue siendo objeto de estudio.

Para arrojar luz en este último punto, se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos alea-

1 Del inglés, *Sequential Organ Failure Assessment*. La escala SOFA se considera la herramienta de referencia en la cuantificación de la disfunción orgánica, y se emplea ampliamente en la rutina e investigación en cuidados intensivos.

torizados y comparativos no aleatorizados en los que los pacientes fueron asignados a utilizar o no los nuevos fármacos modificadores del peso, tales como semaglutida, tirzepatida o liraglutida, durante al menos 8 semanas y con un periodo de seguimiento mínimo de 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. En el brazo control se podía incluir cualquier intervención no farmacológica. La evaluación incluyó un total de 37 estudios clínicos (9341 pacientes; 6322 en brazos de tratamiento y 3019 en el grupo control).

Los resultados, publicados en la prestigiosa revista *The British Medical Journal*, mostraron una tasa media de recuperación de peso de 0,4 kg al mes (IC_{95%}: 0,3-0,5) tras la interrupción del tratamiento farmacológico. Además, se estimó que todos los marcadores cardio-metabólicos (HbA1c, glucemia en ayunas, presión arterial diastólica, colesterol total y triglicéridos), volverían a sus niveles basales en 1,4 años después de la interrupción.

La ganancia de peso tras la interrupción fue más rápida en el grupo de tratamiento farmacológico que en el grupo control (que incluía cambios en hábitos y estilo de vida y medidas conductuales), independientemente de la pérdida de peso inicial (se mostraba una diferencia en las tasas mensuales de 0,3 kg; IC_{95%}: 0,22-0,34; $p < 0,001$). Además, el tiempo hasta la recuperación de peso a nivel basal fue de 3,9 años en el grupo de control respecto a 1,6 en el grupo de tratamiento farmacológico.

Esta nueva evidencia revela que la interrupción de las intervenciones farmacológicas (entre las que se incluyen los agonistas del receptor de GLP-1), implica una rápida recuperación del peso perdido y la reversión de los efectos beneficiosos sobre los marcadores cardio-metabólicos. Además, refleja la importancia de las medidas no farmacológicas a la hora de abarcar la obesidad como patología y sus comorbilidades, poniendo de manifiesto la necesidad

de realizar un abordaje combinado más allá de la farmacología.

West S, Scragg J, Aveyard P et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2026; 392: e085304. DOI: [10.1136/bmj-2025-085304](https://doi.org/10.1136/bmj-2025-085304).

UN NUEVO ANTIBIÓTICO FRENTE A LA GONORREA

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) figuran entre las 10 principales razones o motivos de consulta en España, suponiendo una elevada carga de morbilidad e impacto en la salud pública. Aunque la etiología de este grupo de enfermedades es muy diversa (comprende virus, protozoos, hongos y bacterias), el preocupante aumento de la incidencia de las ITS bacterianas unido al auge de las resistencias antimicrobianas ha puesto de manifiesto la necesidad de investigación de nuevos tratamientos antibióticos que permitan tratar de manera efectiva estas infecciones, evitando también el coste que suponen las complicaciones asociadas a ellas.

Específicamente en España, las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, responsable de entre un 10-20 % de las uretritis, han aumentado entre 2020 y 2024 en un 28,9 %. Esta infección, que afecta principalmente al epitelio cilíndrico y transicional del tracto genitourinario, se manifiesta como cuadros inflamatorios de los genitales y las vías urinarias, recto o garganta y, sin tratamiento, puede entrañar complicaciones como la enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres, con graves consecuencias reproductivas.

De forma paralela, en las últimas décadas ha aumentado la prevalencia de cepas de este microorganismo resistentes a penicilina, fluoroquinolonas, tetraciclinas y, más recientemente, a cefalosporinas (grupo al que pertenece el antibiótico de elección para su tratamiento, la ceftriaxona) y azitromicina, lo que ha ocasionado gran preocupación a nivel mundial.

Es por ello por lo que el desarrollo de nuevos antibióticos con mecanismos de acción innovadores se hace indispensable para poder afrontar este reto sanitario. En esta línea de investigación, destacan los resultados de un ambicioso ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de no inferioridad en el que se incluyó a pacientes mayores de 12 años con signos y síntomas de gonorrea no complicada uretral o de cérvix ($n = 930$). En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de zoliflodacina, un novedoso antibiótico que actúa mediante la inhibición de la replicación del ADN bacteriano por una vía distinta, ya que interactúa sobre la subunidad GyrB de la topoisomerasa II.

Los pacientes finalmente incluidos se asignaron aleatoriamente (2:1) para recibir una dosis única de 3 g de zoliflodacina (por vía oral) o 500 mg de ceftriaxona IM más 1 g de azitromicina VO.

En los resultados publicados en *The Lancet*, las tasas de curación microbiológica fueron de 90,9 % (IC_{95%}: 88,1-93,3) para zoliflodacina y de 96,2 % (IC_{95%}: 92,9-98,3) para el grupo de ceftriaxona. La diferencia estimada entre los grupos fue del 5,3 % (IC_{95%}: 1,4-8,6)², demostrándose la no inferioridad. En general, la zoliflodacina se toleró bien y los eventos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

El medicamento ha sido autorizado recientemente por la FDA para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada, suponiendo una herramienta alternativa para frenar el avance de este grave problema de salud pública.

Luckey A, Balasegaram M, Barbee et al.

Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial. *Lancet*. 2026; 407(10524): 147-160. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)01953-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01953-1)