

Monodosis

SUZETRIGINA, EL PRIMER ANALGÉSICO NO OPIOIDE EN MUCHO TIEMPO

La definición actualizada del dolor lo reconoce como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial. A lo largo de los años el manejo clínico del dolor ha sido objeto de numerosos debates y actualizaciones, pasando de un tratamiento puramente farmacológico a un abordaje integral de todos los aspectos que lo conforman. A pesar de ello, aún existen numerosos tipos de dolor cuya base terapéutica es farmacológica.

Durante años, el estándar de tratamiento del dolor moderado a intenso en numerosos países han sido los derivados opioides, fármacos de gran potencia analgésica que actúan uniéndose a los receptores opioides a nivel del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, a medida que ha aumentado su consumo, se han ido descubriendo numerosos efectos adversos asociados. Por ejemplo, su uso a corto plazo se relaciona con la aparición de náuseas, picor, sedación, hipotensión y hasta depresión respiratoria y muerte en los casos de sobredosis. El uso crónico puede conducir, además, al desarrollo de tolerancia, dependencia y, finalmente, adicción. El efecto adverso más grave de los opioides, la letalidad debida a sobredosis, ha alcanzado el nivel de emergencia sanitaria en algunos países, dando lugar a la conocida como “crisis de los opioides”, pasando a ser un tema de especial preocupación en Salud Pública. Tanto es así que distintas autoridades sanitarias a nivel internacional, entre las que se encuentra la FDA estadounidense, están implementando

políticas sanitarias que lo palíen, como el desarrollo de guías clínicas para el manejo del dolor, campañas educativas para la población general y apoyos para el desarrollo de nuevas terapias analgésicas no-opioides.

Dentro de este contexto surge la esperanzadora aprobación por la FDA de suzetrigina, un fármaco analgésico no opioide indicado en el tratamiento del dolor agudo moderado a grave en adultos. El nuevo fármaco actúa sobre los canales de sodio de las vías de señalización del dolor a nivel periférico, impidiendo que las señales dolorosas alcancen el cerebro y otros centros del SNC.

Su eficacia se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo en dolor agudo postquirúrgico (abdominoplastia y buniektomía o extracción de juanete) en los que se aleatorizó a 1118 pacientes. En estos, se demostró una reducción del dolor estadísticamente significativa superior a placebo, observándose una diferencia de la media por mínimos cuadrados en la reducción de la escala Numeric Pain Rating Scale (NPRS)¹ respecto a basal a las 48 horas frente a placebo de 48,4 puntos ($IC_{95\%}$ 33,6–63,1; $p < 0,0001$) tras la abdominoplastia y de 29,3 puntos ($IC_{95\%}$ 14,0–44,6; $p = 0,0002$) tras la buniektomía.

Respecto al perfil de seguridad, los datos mostraron como reacciones adversas más comunes picor, espasmos musculares, incremento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa y erupciones.

La aprobación de suzetrigina supone un beneficio para la salud pública además de una puerta a la esperanza para pacientes con dolor intenso, permitiendo mitigar

los riesgos asociados al uso de los opioides y abriendo una nueva vía más segura en la farmacoterapia analgésica.

Food and Drug Administration (FDA).

Approves Novel Non-Opioid Treatment for Moderate to Severe Acute Pain. FDA Press Announcements. 2025. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-non-opioid-treatment-moderate-severe-acute-pain>.

Mullard A. Vertex's non-opioid painkiller passes phase III tests. Nat Rev Drug Discov. 2024; 23(3): 162. DOI: 10.1038/d41573-024-00029-z.

RESULTADOS PROMETEDORES DE UNA VACUNA PERSONALIZADA CONTRA EL CÁNCER RENAL

El desarrollo de novedosas tecnologías de secuenciación genómica ha revolucionado la comprensión sobre el papel de la genética en la oncogénesis. Asombrosos avances en el diseño de las herramientas de investigación genética y la reducción significativa de sus costes han permitido desarrollar análisis sistemáticos de las distintas mutaciones que suceden en una enorme variedad de tumores, ofreciendo una oportunidad para el desarrollo de terapias personalizadas dirigidas a los conocidos como neoantígenos, esto es, proteínas de nueva síntesis de la superficie tumoral que se producen cuando aparecen ciertas mutaciones en el ADN de estas células, sin estar presentes en el resto de los tejidos.

Las vacunas tienen una vasta evidencia en la promoción de la inmunidad frente a patógenos, por lo que no sorprende que se plantee su desarrollo frente a los neoantígenos del cáncer como una vía terapéutica para dirigir y amplificar las

1 La Escala Numérica de Valoración del Dolor (NPRS) es una herramienta de evaluación ampliamente utilizada en el ámbito clínico para medir la intensidad del dolor en pacientes adultos. Consiste en una escala numérica de 11 puntos, que va del 0 al 10, con anclajes verbales que describen los extremos de la intensidad del dolor.

2 La técnica FISH es una técnica citogenética que emplea sondas de ADN (pequeñas moléculas de ADN diseñadas para unirse a una sección concreta del genoma) para detectar secuencias complementarias específicas en un cromosoma (en este caso, secuencias exclusivas del cromosoma sobrante). Se realiza *in situ* en cromosomas extendidos sobre un portaobjetos y se visualiza mediante microscopía.

respuestas inmunitarias del organismo contra los tumores. Actualmente se están diseñando y ejecutando multitud de ensayos preclínicos y clínicos que buscan hallar las formulaciones viables y posibles beneficios de las conocidas como vacunas personalizadas contra el cáncer (PCV, por sus siglas en inglés).

Entre estas investigaciones destacan los resultados recientemente publicados en la revista *Nature* obtenidos a partir de un ensayo clínico de fase 1 en el que se estudió la eficacia de una nueva PCV en 9 pacientes con cáncer de células renales totalmente extirpado (estadios III o IV antes de la resección), coadministrada con o sin ipilimumab, un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA 4 con indicación en este tipo de tumores que se probó como adyuvante de la vacuna en 4 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 40,2 meses después de la cirugía y 34,7 meses desde la vacunación, ninguno de los 9 pacientes que recibió la vacuna presentó recurrencia del tumor renal. Todos los pacientes generaron respuesta inmunitaria de células T frente a los antígenos incluidos en la PCV, incluyendo las proteínas resultantes de mutaciones en los genes VHL, PBRM1, BAP1, KDM5C y PIK3CA, predominantes en la formación de este tipo de tumores. Después de la vacunación se observó una expansión mantenida en el tiempo de clones de células T periféricos. Adicionalmente, se mostró que existía reactividad de estas células T frente a los tumores autólogos en 7 de los 9 pacientes.

De modo interesante, no se observaron toxicidades relevantes que limitaran la dosis administrada, siendo los efectos adversos más frecuentemente observados, todos ellos de bajo grado, las reacciones locales en el lugar de inyección (en el 100 % de los pacientes) y síntomas gripales, sin aparecer eventos adversos de grado 3 o superior.

Estos esperanzadores resultados son un primer paso en el estudio de las vacunas como complemento terapéutico en los entornos postquirúrgico y postquimioterapia, lo que podría en un futuro ayudar a reducir la carga tumoral y mitigar la inmunosupresión mediada por el cáncer.

Braun DA, Moranzone G, Chea V, McGregor BA, Blass E, Tu CR et al. A neoantigen vaccine generates antitumour immunity in renal cell carcinoma. *Nature*. 2025; DOI: 10.1038/s41586-024-08507-5.

EL FUTURO TERAPÉUTICO DE LA TECNOLOGÍA CRISPR, ¿EN SÍNDROME DE DOWN?

El síndrome de Down (SD) es un desorden genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma humano 21 (HSA21) a nivel celular. Constituye la alteración cromosómica más incidente actualmente, suponiendo 1 de cada 700 nacimientos, y el tipo más prevalente de alteración cognitiva de origen genético. Hoy en día se dispone de un extenso conocimiento sobre la base genética y las características fisiopatológicas y clínicas de la enfermedad, que ha sido posible al menos en parte gracias al desarrollo de novedosos modelos animales y los avances en técnicas de diagnóstico prenatal. Sin embargo, aún es escaso el conocimiento sobre la causa primaria subyacente a esa alteración cromosómica, por lo que las líneas de investigación sobre un posible tratamiento van dirigidas a eliminar el cromosoma extra de las células trisómicas.

Esta estrategia, conocida como edición genómica, ha visto incrementada su importancia exponencialmente en pocos años, destacando los avances en la tecnología CRISPR-Cas9 nucleasa. La tecnología CRISPR-Cas9 permite la inserción, delección o mutación de secuencias cortas de ADN en loci genómicos específicos de interés. Recientemente, se ha demostrado la capacidad de uso de este sistema para eliminar cromosomas enteros induciendo cortes selectivos en distintos sitios de cromosomas homólogos.

Estos avances han llevado a la investigación de esta herramienta para el tratamiento de distintas aneuploidías, como es el caso del SD. Concretamente, los resultados de un reciente estudio en células madre pluripotenciales y fibroblastos que presentaban trisomía

del cromosoma humano 21 cultivados *in vitro*, muestran la utilidad de una terapia basada en CRISPR-Cas9 en la escisión cromosómica múltiple alelo-específica, permitiendo la eliminación celular del tercer cromosoma. Además, esta nueva terapia permite la supresión temporal de los genes de respuesta al daño del ADN, aumentando la tasa de eliminación.

Así, las guías CRISPR-Cas9 se diseñaron para reconocer secuencias exclusivas del cromosoma que se quería eliminar, reduciendo los cortes en las copias normales. Además, los científicos descubrieron que combinando estas roturas en múltiples sitios del cromosoma y suprimiendo temporalmente los genes de reparación de ADN, la célula tenía una mayor tendencia a deshacerse de esa copia dañada. Para evaluar los resultados se empleó la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH²) y secuenciación del genoma completo, mostrándose la eliminación efectiva del cromosoma sobrante y la ausencia de mutaciones extensas en los otros cromosomas. Estos resultados se ratificaron también en las células ya diferenciadas.

Los resultados mostraron además una mejora en los fenotipos celulares, observándose un menor tiempo de división y proliferación y una menor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), relacionadas con la muerte celular programada, respecto a las células trisómicas.

Aunque aún queda mucho camino por recorrer para que esta pueda ser una terapia en seres humanos, estos resultados podrían, en un futuro, sentar las bases para un avance en la terapia de la supresión de cromosomas en los casos de aneuploidía, con especial impacto terapéutico o profiláctico en una enfermedad hasta ahora sin abordaje específico, como el síndrome de Down.

Hashizume R, Wakita S, Sawada H, Takebayashi SI, Kitabatake Y, Miyagawa Y et al. Trisomic rescue via allele-specific multiple chromosome cleavage using CRISPR-Cas9 in trisomy 21 cells. *PNAS Nexus*. 2025; 4(2): pgaf022. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgaf022.