

# Monodosis

## LA VACUNACIÓN PARA TIFUS Y SALMONELOSIS: HACIA UNA NUEVA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN

La salmonelosis es una enfermedad bacteriana causada por microorganismos del género *Salmonella* no tifoidea (SNT). En humanos, produce un cuadro clínico con manifestaciones gastrointestinales (diarrea, fiebre y vómitos) o sistémicas que pueden llegar a ser graves y requerir hospitalización por deshidratación, especialmente en lactantes o personas mayores. La transmisión se debe a la ingesta de los microorganismos en agua o alimentos derivados de animales infectados o contaminados (huevos crudos o poco cocinados, productos lácteos no higienizados o alimentos contaminados). Es una de las enfermedades zoonóticas con mayor implicación en la Salud Pública y más frecuentes, por lo que se hacen necesarias estrategias preventivas para reducir su prevalencia (tradicionalmente, higiénico-dietéticas y de cocina).

Por su parte, la fiebre tifoidea está causada por *Salmonella* entérica serotipo *Typhi*, exclusiva del ser humano, de transmisión fecal-oral y endémica de algunas zonas, que es rara en los países industrializados como España, y cuyas medidas de prevención se restringen a la vacunación cuando se viaja a zonas altamente endémicas y a medidas higiénico-dietéticas a la hora de ingerir alimentos o agua. Los casos típicos debutan con malestar, anorexia, mialgia y fiebre que aumenta progresivamente, malestar abdominal y cefalea. Si no se trata, es una enfermedad bacteriana potencialmente grave que puede ser letal.

Sin embargo, el paradigma preventivo de estas dos enfermedades infecciosas puede estar a punto de avanzar gracias al hallazgo de un equipo de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland. El equipo estudió la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna conjugada trivalente de *Salmonella* no tifoidea (TSCV) y *Typhi* que consistía en un polisacárido de cápsula Vi<sup>1</sup> conjugado con toxoide tetánico y polisacáridos core-plus-O de las dos serovariedades invasivas de SNT *enterica* más prevalentes (*Typhimurium* y *Enteritidis*) conjugadas con subunidades de flagelina<sup>2</sup> homólogas de cada serotipo en un ensayo clínico de fase 1, aleatorizado, controlado con placebo en humanos.

En este estudio, cuyos resultados se han publicado en la revista *Nature*, se aleatorizó a 22 adultos sanos entre 18-45 años a recibir la vacuna (6,25 µg o 12,25 µg) o placebo. La administración de la vacuna demostró un incremento  $\geq 4$  veces respecto a basal de la respuesta inmune para los tres polisacáridos y las flagelinas medidos mediante el incremento de IgG sérico por ELISA del grupo experimental. Respecto a la seguridad, no se reportaron eventos adversos graves durante el estudio, y globalmente se consideró bien tolerada, siendo los eventos adversos más comunes los relacionados con el lugar de inyección a corto plazo, como dolor y eritema. Los eventos adversos sistémicos más habituales ( $\geq 27\%$ ) fueron fatiga, dolor muscular y dolor de cabeza.

Estos alentadores resultados ponen de manifiesto el potencial de protección de la vacuna frente a estas dos patologías, a falta de estudios más avanzados y robustos, fundamentalmente en zonas donde tanto la fiebre tifoidea como la salmonela son endémicas y pueden ser mortales.

Chen W, Barnes R, Sikorski M, Datar R, Sukhavasi R, Liang Y *et al.* A combination typhoid and non-typhoidal *Salmonella* polysaccharide conjugate vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Nat Med.* 2025. DOI: [10.1038/s41591-025-04003-z](https://doi.org/10.1038/s41591-025-04003-z).

## EL TRAMADOL: BALANCEÁNDOSE EN LA ESCALERA DE LA ANALGESIA

El dolor es la segunda causa de consulta en atención primaria y se asocia con alteraciones del sueño y problemas de salud mental (como ansiedad y depresión) además de afectar significativamente al bienestar de los pacientes, la calidad de vida y la productividad laboral. Para el manejo del dolor, desde su publicación en 1986, la escalera analgésica de la OMS ha servido como referente para profesionales sanitarios de todo el mundo en el tratamiento y control de este síntoma. Según esta escalera, el tramadol –analgésico opioide clasificado como débil– se sitúa en el escalón del dolor moderado, de manera intermedia entre los analgésicos no opioides y los conocidos como opioides fuertes. Además, así se recoge en las indicaciones autorizadas en su ficha técnica en España, incluyendo el tratamiento del dolor de moderado a intenso.

Ya sea solo o en combinación con otros analgésicos y mediante distintas formas farmacéuticas, el tramadol se ha estado empleando en los últimos años en el tratamiento de este tipo de dolor. Según la Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), en el año 2024 el 5,2 % de la población había consumido alguna vez un opioide, y de ese porcentaje, el 37 % de pacientes

1 El polisacárido Vi (también llamado antígeno Vi) es un homopolímero lineal que forma una cápsula que dificulta la opsonización y la fagocitosis de la bacteria y contribuye a la virulencia y persistencia en la *S. Typhi*.

2 La flagelina es la proteína principal que forma el filamento del flagelo bacteriano y que permite su movimiento.

de 15 a 64 años utilizaron específicamente tramadol, siendo este uno de los analgésicos más consumidos.

Sin embargo, este uso extendido, respaldado por su balance beneficio-riesgo positivo, podría revertirse a partir de los datos publicados en la revista *British Medical Journal*, obtenidos a partir de un metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados que compararon el tramadol vs. placebo en adultos con cualquier tipo de dolor crónico.

En el análisis los principales parámetros que se midieron fueron el nivel de dolor, los eventos adversos, la calidad de vida, la dependencia o abuso y los síntomas depresivos.

A pesar de que los resultados presentan un alto riesgo de sesgo, en conjunto se mostró evidencia del efecto beneficioso de tramadol en el tratamiento del dolor crónico (diferencia media en la escala de valoración numérica de -0,93 puntos respecto a placebo ( $IC_{95\%}$  -1,26 a -0,60;  $p < 0,0001$ ). No obstante, este beneficio estaba por debajo de la diferencia predefinida de 1 punto que se estableció para considerar un efecto relevante. Por otro lado, en términos de seguridad, los datos obtenidos por regresión binomial mostraron una asociación perjudicial del fármaco con la aparición de eventos adversos graves ( $OR = 2,13$ ;  $IC_{95\%}$  1,29 a 3,51;  $p = 0,0001$ ), fundamentalmente por la alta proporción de eventos cardíacos y neoplásicos. También se demostró un aumento del riesgo de distintos eventos adversos leves, como náuseas, mareos, estreñimiento y somnolencia (con bajo nivel de evidencia).

Aunque hay que interpretar con cautela estos resultados, ya que provienen de un meta-análisis con robustez limitada, podrían sentar las bases de una evaluación más exhaustiva del balance beneficio-riesgo del tramadol, pudiendo en un futuro cuestionar el uso extendido de este fármaco que, aunque más seguro, sigue siendo un analgésico opioide para el que habría que tener una especial consideración.

Barakji J, Korang S, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C *et al.* Tramadol for chronic pain in adults: protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *Syst Rev.* 2023; 12(1): 145. DOI: [10.1186/s13643-023-02307-0](https://doi.org/10.1186/s13643-023-02307-0).

## UNA NUEVA TERAPIA OFRECE ESPERANZA A LOS “NIÑOS BURBUJA”

La inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina-desaminasa (ADA-SCID) es una enfermedad hereditaria en la que el sistema inmunitario es el principal afectado, lo que provoca infecciones fúngicas, bacterianas y víricas recurrentes y oportunistas, un recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) y problemas de crecimiento. A menudo es mortal sin tratamiento. La ADA está presente en todos los tejidos humanos, aunque los niveles y actividad más elevados se concentran en el sistema linfóide. Su ausencia o deterioro de la función, provoca la acumulación de productos tóxicos del metabolismo de la adenosina, que provocan la interrupción de la respuesta inmunitaria en numerosos tejidos corporales (sobre todo a nivel linfático) y en otras alteraciones orgánicas. Por ello, en etapas muy tempranas del desarrollo (hasta antes de los 6 meses de edad), se desarrollan síntomas como neumonía, diarrea crónica, retraso en el crecimiento y/o desarrollo y erupciones cutáneas extendidas.

Debido al compromiso del sistema inmune y a las medidas preventivas aplicadas para este tipo de pacientes de corta edad, tradicionalmente a los pacientes con esta patología se les ha denominado “niños burbuja”. Aunque la prevalencia de esta enfermedad es muy baja (afecta a uno de cada millón de recién nacidos a nivel mundial) el enorme impacto en la calidad de vida y la potencial letalidad hacen esencial el desarrollo e investigación de tratamientos adicionales a los disponibles (trasplantes de médula ósea o inyecciones enzimáticas semanales, costosas y con elevado riesgo) que puedan revertir esta situación de forma duradera y mejorar la calidad de vida.

Por este motivo, son tan esperanzadores los resultados publicados en la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* sobre el seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico desarrollado por investigadores de UCLA, el *University College de Londres (UCL)* y el *Great Ormond Street Hospital (GOSH)*.

En el estudio, se trató a un total de 62 pacientes mediante un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas CD34+, transducidas *ex vivo* con un vector lentiviral que codificaba para la ADA humana, tras un periodo de acondicionamiento no mieloablativo con busulfano.

Tras una mediana de seguimiento de 7,5 años, la supervivencia global fue del 100 %, y la supervivencia libre de eventos del 95 % (59 de los 62 pacientes). Solo tres niños necesitaron tratamientos adicionales: dos recibieron trasplantes de médula ósea y uno terapia de reemplazo enzimático. Los 59 pacientes libres de eventos han seguido sin necesidad de recibir terapia de reemplazo enzimático y mantuvieron la actividad enzimática de ADA, desintoxicación metabólica y reconstitución inmunitaria hasta el último seguimiento; 58 de estos pacientes (98 %) interrumpieron la terapia de reemplazo de IgG y muestran signos de una respuesta sólida a las vacunas.

Desde el punto de vista de la seguridad, ninguno de los pacientes sufrió un episodio leucoproliferativo ni expansión clonal, considerándose esta terapia como segura.

Estos resultados en una muestra grande de pacientes para esta patología demuestran el mantenimiento a largo plazo de la eficacia clínica, proporcionando una opción terapéutica potencialmente curativa que ha permitido, en el contexto de un estudio clínico, que pacientes con esta afección tengan la oportunidad de llevar una vida normal.

Booth C, Masiuk K, Vazouras K, Fernandes A, Xu-Bayford J, Campo B *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med.* 2025; 393(15): 1486-97. DOI: [10.1056/NEJMoa2502754](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502754).