

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).