

Monodosis

EVOLOCUMAB: ¿CAPAZ DE REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS SIN ATEROSCLEROSIS?

La diabetes *mellitus* constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, incluso en ausencia de enfermedad aterosclerótica establecida. El riesgo de eventos cardiovasculares en estos pacientes es elevado debido a una combinación de factores, entre los que se incluyen la disfunción endotelial, la inflamación crónica y las alteraciones lipídicas –principalmente, el incremento del colesterol LDL–. Tradicionalmente, las estrategias de prevención cardiovascular, incluyendo terapias hipolipemiantes, se han centrado en aquellos pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida. Sin embargo, existe un creciente interés por evaluar si intervenciones más agresivas en fases precoces, antes del desarrollo clínico de aterosclerosis, podrían modificar el curso de la enfermedad. En este contexto, los inhibidores de PCSK9 como evolocumab han demostrado reducir eventos cardiovasculares en prevención secundaria, pero su papel en prevención primaria de alto riesgo sigue siendo objeto de investigación.

En un estudio recientemente publicado en la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, se ha analizado el efecto de evolocumab en un subgrupo de pacientes con diabetes pero sin antecedentes de aterosclerosis clínica. Los resultados muestran que la intensificación del control lipídico con evolocumab se asocia con una reducción significativa del riesgo de primeros eventos cardiovasculares en esta población.

Se aleatorizó, en proporción 1:1, a 3655 pacientes (edad mediana 65 años; 57 % mujeres) para recibir 140 mg de evolocumab por vía subcutánea cada dos semanas o placebo. El tratamiento con evolocumab redujo de forma marcada los niveles de colesterol LDL, alcanzando una mediana de 52 mg/dl a las 48 semanas frente a 111 mg/dl en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Esta reducción se tradujo en una disminución significativa de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés): la incidencia de MACE de 3 componentes¹ a 5 años fue del 5,0 % con evolocumab frente al 7,1 % con placebo (*hazard ratio*, HR: 0,69; IC_{95%}: 0,52-0,91; $p = 0,009$), con una diferencia absoluta del 2,1 %. Para el MACE de 4 componentes², las tasas fueron del 7,6 % frente al 10,5 %, respectivamente (HR: 0,69; IC_{95%}: 0,55-0,86; $p = 0,001$). Además, se observó una reducción en la mortalidad total (7,8 % vs. 10,1 %; HR: 0,76; IC_{95%}: 0,61-0,95).

Este efecto beneficioso se obtuvo sin comprometer la seguridad metabólica, un aspecto especialmente relevante en pacientes con diabetes. En este sentido, no se evidenció un aumento significativo en la incidencia de diabetes ni un deterioro del control glucémico, por lo que estos datos refuerzan la hipótesis de que la reducción de colesterol LDL puede ejercer un efecto preventivo incluso antes de la aparición de enfermedad aterosclerótica clínicamente detectable.

Este estudio amplía el potencial papel de evolocumab más allá de la prevención secundaria, sugiriendo beneficios en pacientes diabéticos sin enfermedad aterosclerótica conocida. Aunque los resultados son prometedores, su interpretación requiere cautela: se trata de una población seleccionada

procedente de un estudio más amplio sobre la eficacia de evolocumab en la prevención de MACE, y los datos deben confirmarse en ensayos diseñados de manera específica en pacientes diabéticos. Aun así, estos hallazgos recuerdan la importancia de implementar estrategias precoces de control lipídico en pacientes de alto riesgo, y podrían contribuir a perfilar las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en el futuro.

Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK et al.

Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes: Results From the VESALIUS-CV Trial. *JAMA*. 2026; e263277. DOI: [10.1001/jama.2026.3277](https://doi.org/10.1001/jama.2026.3277).

UN SUPERAGONISTA OPIOIDE CON BUEN PERFIL DE SEGURIDAD

Los agonistas del receptor opioide μ constituyen la base del tratamiento del dolor intenso que no responde a la intervención con otros analgésicos, pero su uso está limitado por sus efectos adversos potencialmente graves, como la depresión respiratoria, la tolerancia y, de manera particular, por el desarrollo de tolerancia y dependencia. Estos efectos están estrechamente relacionados con su elevada eficacia intrínseca y con la activación simultánea de múltiples vías de señalización intracelular. En los últimos años, la investigación se ha centrado en desarrollar agonistas de menor eficacia intrínseca para reducir estos riesgos, aunque con resultados limitados. Por este motivo, la identificación de compuestos que mantengan una potente actividad analgésica pero minimicen los efectos adversos sigue siendo uno de los principales desafíos en la farmacología del dolor.

1 Considerando muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio e ictus isquémico.

2 Incluyendo, de manera adicional, la revascularización arterial isquémica.

Un reciente estudio publicado en *Nature* describe un nuevo agonista del receptor opioide μ con propiedades farmacológicas inusuales. El compuesto, el N-desetil-fluornitazeno, es un derivado de la familia de los nitazenos que actúa como un *superagonista* μ con eficacia intrínseca supramáxima –superior a la que se consigue con agonistas puros como la morfina–, pero presenta un perfil de señalización característico que se traduce en una disociación entre analgesia y efectos adversos.

En modelos preclínicos, este nuevo compuesto mostró una potencia analgésica muy elevada, con una eficacia varias veces superior a la de la morfina en ensayos de dolor agudo en roedores, manteniendo una actividad robusta incluso a dosis bajas. De forma destacada, a dosis equianalgésicas, no se observó depresión respiratoria significativa, uno de los principales factores limitantes de los opioides clásicos. Además, en estudios de administración repetida, el fármaco no indujo tolerancia apreciable ni regulación negativa del receptor μ , incluso tras exposiciones prolongadas, lo que contrasta con el perfil típico de los agonistas convencionales de este receptor.

Desde el punto de vista mecanístico, el compuesto presenta una distribución tisular y penetración cerebral limitadas, junto con un patrón de señalización caracterizado por una alta afinidad por proteínas G y baja por beta-arrestinas. En modelos animales, esto se tradujo también en una menor activación de circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, asociados al refuerzo y la adicción, lo que sugiere un potencial reducido de abuso.

Estos hallazgos permiten hipotetizar una alternativa al paradigma clásico según el cual una mayor eficacia intrínseca sobre el receptor μ se asocia inevitablemente con mayor toxicidad, sugiriendo que el contexto de la señalización celular es determinante en el perfil de seguridad.

El desarrollo de este *superagonista* μ representa un avance conceptual relevante. La posibilidad de disociar

analgesia potente de efectos adversos graves podría transformar el tratamiento del dolor si estos resultados se confirman en estudios en humanos. Sin embargo, los datos disponibles son exclusivamente preclínicos, por lo que será necesario evaluar su seguridad, farmacocinética y potencial adictivo en ensayos clínicos antes de considerar su aplicación terapéutica.

Gomez JL, Ventriglia EN, Frangos ZJ et al. A μ -opioid receptor superagonist analgesic with minimal adverse effects. *Nature*. 2026. DOI: [10.1038/s41586-026-10299-9](https://doi.org/10.1038/s41586-026-10299-9).

TECOVIRIMAT NO MEJORA LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA VIRUELA DEL MONO

La viruela del mono, también conocida como *mpox*, es una enfermedad vírica emergente causada por un virus del género *Orthopoxvirus*, con manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, linfadenopatía y lesiones cutáneas características y contagiosas –erupción que suele comenzar en la cara y tiende a extenderse al resto del cuerpo–. Aunque la mayoría de los casos son autolimitados, en determinados grupos de la población, como niños o personas inmunodeprimidas, pueden desarrollar formas graves. La falta de tratamientos antivirales específicos ha llevado a la reutilización de fármacos desarrollados frente a otros virus del mismo género, como tecovirimat, inicialmente aprobado para la viruela humana. Este fármaco actúa inhibiendo la propagación de la viruela mediante el bloqueo de proteínas necesarias para la liberación de partículas virales.

Un ensayo clínico reciente publicado en *New England Journal of Medicine* evaluó la eficacia de tecovirimat en pacientes con *mpox*. El estudio, aleatorizado y controlado con placebo, incluyó pacientes con infección confirmada y analizó como variable principal la resolución de las lesiones cutáneas y la evolución clínica.

Los resultados mostraron que tecovirimat no logró mejorar de forma significativa la evolución clínica en

comparación con placebo. De los 412 participantes aleatorizados (275 a tecovirimat y 137 a placebo), se incluyó en el análisis principal a 336 con lesiones activas. A los 29 días, la incidencia acumulada estimada de resolución clínica fue del 83 % en el grupo tratado frente al 84 % en el grupo placebo, sin diferencias significativas (HR: 0,98; IC_{95%}: 0,74-1,31; p = 0,89). Tampoco se observaron diferencias relevantes en variables secundarias clave, como la cicatrización completa de las lesiones (HR: 0,97; IC_{95%}: 0,75-1,26), la reducción del dolor en pacientes con dolor intenso (diferencia de 0,1 puntos; IC_{95%}: -0,8 a 1,0) o la eliminación del ADN viral. En cuanto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior fue similar en ambos grupos (4 % con tecovirimat frente a 3 % con placebo), lo que confirma un perfil de tolerabilidad favorable pero sin un beneficio clínico evidente.

Algunos análisis exploratorios sugieren un posible beneficio en subgrupos específicos, como pacientes con enfermedad más grave o cuando el tratamiento se instaura de forma precoz, aunque estos resultados no son concluyentes y requieren confirmación en estudios adicionales.

Este estudio representa un avance en el abordaje de la viruela del mono, al demostrar que tecovirimat, pese a su eficacia en modelos preclínicos, no mejora de forma significativa la evolución clínica en humanos. Los resultados subrayan la importancia del papel de los ensayos clínicos controlados para validar tratamientos con datos prometedores a nivel preclínico y evitar su uso generalizado sin datos sólidos de eficacia.

Zucker J, Fischer WA 2nd, Zheng L et al.

Tecovirimat for the Treatment of Mpox. *N Engl J Med*. 2026; 394(9): 884-95. DOI: [10.1056/NEJMoa2506495](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2506495).