

Monodosis

PRESERVACIÓN DEL MÚSCULO CON APITEGROMAB DURANTE EL TRATAMIENTO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1

La irrupción de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y, más recientemente, de los agonistas duales GIP/GLP-1, ha transformado el tratamiento de la obesidad. Fármacos como semaglutida o tirzepatida permiten alcanzar pérdidas de peso superiores al 15-20 % y, al mismo tiempo, parecen ofrecer mejoras en numerosos parámetros metabólicos. Sin embargo, la pérdida de peso con estos fármacos se suele asociar también con una reducción de la masa magra, principalmente en músculo esquelético. De hecho, esta pérdida en masa magra puede representar alrededor del 30 % de la reducción total del peso. Esta limitación ha impulsado la búsqueda de estrategias específicamente dirigidas a preservar la masa muscular durante el tratamiento farmacológico del exceso de peso.

En este contexto, un ensayo clínico de fase 2 publicado recientemente en *Nature Medicine* ha evaluado la eficacia de apitegromab, un anticuerpo monoclonal que bloquea selectivamente la miostatina, una proteína perteneciente a la familia del TGF- β que actúa como regulador negativo del crecimiento muscular. El estudio incluyó a 102 adultos con obesidad tratados con tirzepatida, que fueron asignados aleatoriamente a recibir apitegromab o placebo durante 24 semanas.

La pérdida de peso fue similar en ambos grupos, lo que indica que el bloqueo de la miostatina no interfiere

re con el mecanismo de acción de la tirzepatida. Sin embargo, apitegromab sí redujo de forma significativa la pérdida muscular. Mientras que los pacientes tratados únicamente con tirzepatida perdieron una proporción considerable de masa magra, esta fue inferior con la administración concomitante de apitegromab: la pérdida de masa magra representó el 30,2 % del total del peso perdido en los pacientes que recibieron placebo, frente al 14,6 % con apitegromab. Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de tolerabilidad de apitegromab fue favorable. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, por lo que el nuevo fármaco no parece modificar de forma sustancial el perfil de seguridad ya conocido para tirzepatida.

Estos resultados constituyen la primera demostración clínica de que es posible mantener la masa muscular durante el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 sin comprometer su eficacia sobre la reducción del peso. No obstante, el estudio presenta limitaciones importantes. Su duración fue relativamente corta y no se diseñó para evaluar si la preservación de la masa muscular se traduce en mejoras funcionales –como mayor fuerza, movilidad o calidad de vida– ni si estos beneficios se mantienen tras periodos prolongados de tratamiento. Aun así, el amplio uso de estos medicamentos –en un número creciente de indicaciones terapéuticas– justifica continuar investigando en estrategias encaminadas a limitar sus potenciales efectos adversos.

Pratley RE, Denham DS, Trivedi R et al.

Apitegromab for lean mass preservation during tirzepatide-induced weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2026. DOI: [10.1038/s41591-026-04440-4](https://doi.org/10.1038/s41591-026-04440-4).

EL CONTROVERTIDO PAPEL DEL OMEGA-3 EN EL DETERIORO COGNITIVO

El envejecimiento de la población ha convertido a la demencia en uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI. La enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente el 60-70 % de todos los casos de demencia y, pese a los avances recientes en el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad, las opciones disponibles siguen ofreciendo beneficios limitados. En consecuencia, la identificación de estrategias preventivas capaces de retrasar el inicio del deterioro cognitivo constituye una línea prioritaria. Entre estas estrategias preventivas, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 –especialmente el ácido docosahexaenoico (DHA)– han despertado desde hace décadas un notable interés debido a su papel estructural en las membranas neuronales y a sus posibles efectos sobre la neuroinflamación, la plasticidad sináptica y la función neuronal. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han proporcionado resultados poco consistentes, en parte por las dificultades para demostrar que la suplementación consigue incrementar de forma suficiente los niveles de DHA en el sistema nervioso central (SNC).

En las últimas semanas, se han publicado los resultados de dos estudios que aportan una mayor evidencia sobre el papel de estos ácidos grasos en la prevención de la demencia. El primero, un ensayo clínico de fase 2a, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó el efecto de administrar 2 gramos diarios de DHA durante 24 meses a 365 adultos de entre 55 y 80 años con bajo consumo dietético de omega-3 y al menos

un factor de riesgo de demencia. El objetivo principal consistía en determinar si la suplementación conseguía incrementar la concentración de DHA en el SNC. De acuerdo con los resultados del estudio, la relación DHA/ácido araquidónico en el líquido cefalorraquídeo aumentó significativamente frente a placebo. Sin embargo, este efecto no se tradujo en beneficios clínicos evidentes, ya que tras dos años de seguimiento no se observaron diferencias entre ambos grupos en el rendimiento cognitivo.

En paralelo, en un estudio longitudinal que analizó la relación entre la suplementación con omega-3 y el deterioro cognitivo, se observó que los participantes que referían consumir suplementos de omega-3 presentaron un declive significativamente más rápido. Este efecto no parecía estar mediado por los biomarcadores clásicos de la enfermedad de Alzheimer –depósito de β -amiloide, patología tau o atrofia cerebral–, sino por una reducción progresiva del metabolismo cerebral de la glucosa en regiones especialmente vulnerables a la demencia. No obstante, el carácter observacional del estudio impide establecer una relación causal entre la suplementación con ácidos grasos omega-3 y el deterioro cognitivo.

Se trata, por tanto, de dos estudios que invitan a continuar investigando sobre la utilidad de esta estrategia. Aunque tradicionalmente se ha asumido que el efecto de la suplementación dietética con omega-3 sobre la función cognitiva sería, en el mejor de los casos, de modesta magnitud, su posible asociación con el riesgo de deterioro cognitivo requiere confirmación en estudios específicamente diseñados para determinar si se trata de una simple correlación o si existe un efecto directamente atribuible al omega-3.

Liao ZB, Hu ZC, Zeng GH et al. The association between omega-3 supplementation and cognitive decline in older adults. *J Prev Alzheimers Dis.* 2026; 13(6): 100569. DOI: [10.1016/j.tjpad.2026.100569](https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2026.100569).

Yassine HN, Pour SG, Juarez M et al. CNS target engagement of high-dose DHA supplementation in older adults at risk for dementia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine.* 2026; 106316. DOI: [10.1016/j.ebiom.2026.106316](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106316).

PARACETAMOL EN EL EMBARAZO: NUEVOS DATOS RESPALDAN SU BUEN PERFIL DE SEGURIDAD

El paracetamol es el analgésico y antipirético de elección durante el embarazo debido a su favorable perfil de seguridad. Sin embargo, durante la última década diversos estudios observacionales han sugerido una posible asociación entre la exposición prenatal al paracetamol y un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo, especialmente trastornos del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). A pesar de que estos estudios han suscitado un intenso debate científico y han generado cierta preocupación, la interpretación de sus resultados siempre ha estado condicionada por una limitación metodológica inherente a los estudios observacionales: la dificultad para distinguir el posible efecto del medicamento del de otros factores –por ejemplo, de susceptibilidad familiar, genética o ambiental–.

Con el objetivo de abordar esta cuestión, un estudio de cohortes publicado recientemente en *JAMA Internal Medicine* empleó un diseño de comparación entre hermanos, una estrategia que permite controlar gran parte de los factores familiares compartidos y constituye uno de los métodos observacionales más robustos para evaluar posibles correlaciones –aun sin permitir establecer relaciones causa-efecto–. El estudio incluyó el seguimiento de alrededor de 124 000 niños para evaluar el desarrollo de TEA y de unos 97 000 para evaluar el desarrollo de TDAH a partir de una cohorte de 708 000

niños nacidos en Hong Kong entre 2001 y 2023 y de los cuales el 43 % estuvo expuesto prenatalmente al paracetamol.

En el análisis emparejado entre hermanos, la exposición prenatal al paracetamol no se asoció con un mayor riesgo de TEA (*hazard ratio* o HR: 1,00; IC_{95 %}: 0,91-1,11) ni de TDAH (HR: 1,01; IC_{95 %}: 0,93-1,08). Los resultados fueron consistentes en múltiples análisis de sensibilidad y no variaron de forma relevante según el trimestre de exposición o la duración del tratamiento. Con estos resultados en la mano, los autores concluyen que las asociaciones descritas previamente probablemente son producto de factores de confusión familiares o relacionados con la indicación del tratamiento, más que un efecto directo del paracetamol sobre el neurodesarrollo.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de utilizar diseños suficientemente robustos y que establezcan un fuerte control sobre los factores de confusión cuando se evalúa la seguridad de los medicamentos durante el embarazo. Aunque, como ocurre con cualquier estudio observacional, no es posible excluir completamente la existencia de sesgos, los resultados cuestionan adecuadamente la hipótesis de una relación causal entre el uso prenatal de paracetamol y el desarrollo de TEA o TDAH. En consecuencia, el estudio respalda las recomendaciones actuales, que consideran al paracetamol el tratamiento farmacológico de primera elección para el control del dolor y la fiebre durante la gestación cuando exista una indicación clínica, empleando siempre la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.

Luo S, Gong Q, Ai Y et al. Prenatal Acetaminophen (Paracetamol) Use and the Risk of Autism and/or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Sibling-Matched Cohorts. *JAMA Intern Med.* 2026; e262215. DOI: [10.1001/jamainternmed.2026.2215](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2026.2215).