

Papel de suzetrigina como analgésico no opioide

Role of suzetrigine as a non-opioid analgesic

ANTONIO ALCÁNTARA-MONTERO

Centro de Salud Trujillo, Consultorios de Herguijuela/Conquista de la Sierra, Cáceres, España

En el panorama actual de la “crisis de opioides” en Estados Unidos, responsable de más de 100.000 muertes por sobredosis en 2022, el interés en la búsqueda de analgésicos no opioides ha sido considerable^{1,2}. Sin embargo, el progreso en el desarrollo de nuevos tratamientos analgésicos ha sido lento y, por lo tanto, los opioides continúan utilizándose para muchas indicaciones, incluido el tratamiento del dolor agudo.

Decenas de moléculas y varias dianas que parecían prometedoras basándose en estudios preclínicos han fracasado en ensayos clínicos de gran envergadura^{3,4}. Ejemplos de analgésicos que recibieron inversiones millonarias y resultaron insatisfactorios por eficacia y/o seguridad son los inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF, *Nerve Growth Factor*) o los antagonistas de los receptores tipo 2 de la angiotensina II^{5,6}.

En este contexto aparece suzetrigina (inicialmente etiquetado como VX-548), un nuevo analgésico que recientemente ha obtenido la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del dolor agudo moderado a grave⁷. Suzetrigina es un analgésico no opioide que inhibe el canal de sodio dependiente de voltaje 1.8 (NaV 1.8) en las neuronas sensoriales periféricas con alta selectividad^{8,9}.

Si bien se comercializa en Estados Unidos como un analgésico no opioide sin propiedades adictivas, efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) ni daños relacionados^{10,11}, sus datos de evidencia en dolor agudo están plagados de ambigüedad, lo que justifica un mayor análisis.

Para evaluar la eficacia y seguridad de suzetrigina en el tratamiento del dolor agudo se realizaron dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con tratamiento activo, en adultos con dolor agudo moderado a grave según la escala numérica de calificación del dolor (NPRS, *Numeric Pain Rating Scale*) ≥ 4 en dos modelos de dolor agudo postoperatorio: abdominoplastia (n = 1118) y bunionectomía (n = 1073)¹². Después de la cirugía, los participantes fueron asignados aleatoriamente a suzetrigina (con una dosis de carga de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas), bitartrato de hidrocodona/paracetamol (5/325 mg cada 6 horas) o placebo durante 48 horas. El criterio de valoración principal fue la suma ponderada en el tiempo de la diferencia en la intensidad del dolor (SPID, *Sum of the Pain Intensity Difference*) en la escala NPRS entre las 0 y 48 horas (SPID48) en comparación con el placebo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron SPID48 frente a bitartrato de hidrocodona/paracetamol y el tiempo hasta una reducción ≥ 2 puntos en la escala NPRS desde el inicio comparado con placebo. Se alcanzó el criterio de valoración principal en ambos ensayos clínicos, mostrando suzetrigina una reducción del dolor estadísticamente significativa y clínicamente relevante en comparación con el placebo. La diferencia media de mínimos cuadrados en SPID48 entre suzetrigina y placebo fue de 48.4 (IC del 95%: 33.6-63.1; $p < 0.0001$) tras abdominoplastia y de 29.3 (IC del 95%: 14.0-44.6; $p = 0.0002$) tras bunionectomía. Ninguno de los ensayos clínicos alcanzó el primer criterio secundario clave de superioridad de suzetrigina frente a bitartrato de hidrocodona/paracetamol en SPID48. En cuanto al segundo

Correspondencia:

Antonio Alcántara-Montero
E-mail: a.alcantara.montero@hotmail.com

Recibido: 05-05-2025

Aceptado: 06-06-2025

DOI: 10.24875/DOL.M25000008

Disponible en internet: 06-08-2025

DOLOR. 2025;40(2):29-32

www.dolor.es

criterio secundario clave, tiempo hasta una reducción ≥ 2 puntos en la NPRS, suzetrigina tuvo un inicio más rápido de alivio del dolor clínicamente significativo frente al placebo tras abdominoplastia (119 minutos frente a 480 minutos, p nominal < 0.0001) y bunionectomía (240 minutos frente a 480 minutos, p nominal = 0.0016). En cuanto a los efectos adversos, suzetrigina fue bien tolerada, con una incidencia de eventos adversos menores que la de la combinación bitartrato de hidrocodona/paracetamol y placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, cefalea y estreñimiento y, en general, éstos fueron leves o moderados, similares en los 2 ensayos clínicos¹².

Aunque estos estudios presentan fortalezas que merecen reconocimiento¹³, considero que existen fallos metodológicos e interpretativos, que limitan su impacto y justifican un análisis cauteloso¹⁴:

- Aunque se incorporó un control activo en los ensayos clínicos, han surgido dudas sobre la dosis de bitartrato de hidrocodona/paracetamol utilizada como comparador activo, ya que no solo no superó al placebo, sino que también representa una dosis relativamente baja de opioides para tratar el dolor postoperatorio. La eficacia limitada observada con el comparador opioide exige considerar comparadores activos más relevantes y útiles para la práctica clínica.
- La elección de abdominoplastia y bunionectomía como contextos quirúrgicos, y la restricción de los puntos temporales a las primeras 48 horas tras la cirugía, también merece una reflexión, ya que limita la generalización a cirugías más comunes e invasivas, como la artroplastia de grandes articulaciones y las cirugías de columna, donde el dolor postoperatorio frecuentemente persiste durante semanas y su manejo plantea mayores desafíos. La corta duración del estudio es particularmente problemática dado que los datos fueron extrapolados por la FDA para justificar y aprobar el uso de suzetrigina en cualquier escenario de dolor agudo.
- Otra preocupación principal incluye el uso no informado de antiinflamatorios no esteroideos como analgesia de rescate (en los 2 ensayos clínicos se permitió el uso de ibuprofeno 400 mg por vía oral cada 6 horas, comenzando en cualquier momento después de la primera dosis del medicamento del estudio), lo que podría confundir los resultados y dificultar la determinación de si los efectos observados provienen de suzetrigina o de tratamientos analgésicos complementarios.

Por otro lado, los canales de sodio dependientes de voltaje, particularmente los subtipos NaV1.7, NaV1.8

y NaV1.9, son objetivos terapéuticos prometedores para el tratamiento del dolor. NaV1.8 desempeña un papel crítico en la transducción de señales de dolor y se expresa predominantemente en neuronas nociceptivas periféricas (Fig. 1). Es un canal de sodio insensible a la tetrodotoxina, lo que significa que es menos susceptible a la inhibición por sustancias como la tetrodotoxina, que bloquea la mayoría de los canales de sodio dependientes de voltaje. A diferencia de NaV1.7, que está implicado en el SNC, NaV1.8 se encuentra principalmente en las neuronas sensoriales periféricas y no está involucrado en las actividades del SNC. Esta característica hace que los inhibidores de NaV1.8 sean potencialmente efectivos para aliviar el dolor sin riesgo de adicción o efectos negativos sobre la función motora, preocupaciones comunes con los fármacos que actúan en el SNC. Por lo tanto, NaV1.8 se considera un objetivo muy selectivo y prometedor para el tratamiento del dolor¹⁵.

NaV1.8 se expresa principalmente en receptores de dolor periféricos, incluidas neuronas de pequeño diámetro en los ganglios de la raíz dorsal, neuronas nodales y neuronas del ganglio del trigémino. En las neuronas sensoriales primarias, la apertura de los canales NaV1.8 conduce a una gran entrada de iones de sodio, lo que resulta en la despolarización de la membrana y desempeña un papel crítico en la generación y mantenimiento de los potenciales de acción¹⁶.

NaV1.8 está estrechamente asociado con diversos tipos de dolor, incluyendo el dolor inflamatorio y el dolor neuropático¹⁷. Estudios han encontrado mutaciones funcionales en el gen SCN10A, que codifica el NaV1.8, en pacientes con dolor crónico por neuropatía de fibras pequeñas. Aunque las mutaciones de pérdida de función del NaV1.8 no se han descrito completamente en enfermedades humanas, la evidencia de modelos animales sugiere que el NaV1.8 desempeña un papel crucial tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático¹⁸.

Dada la enorme presión que la crisis de opioides ha ejercido sobre las agencias reguladoras para aprobar alternativas no opioides, la FDA otorgó a suzetrigina las designaciones de "vía rápida" (*fast track*), "terapia innovadora" (*breakthrough therapy*) y "revisión prioritaria" (*priority review*) para facilitar y acelerar el proceso de revisión.

El énfasis de la FDA en la seguridad de los medicamentos no opioides es admirable, pero tiene un alto coste: la disminución del rigor científico. La aprobación de suzetrigina representa un futuro prometedor para el tratamiento del dolor con bloqueadores

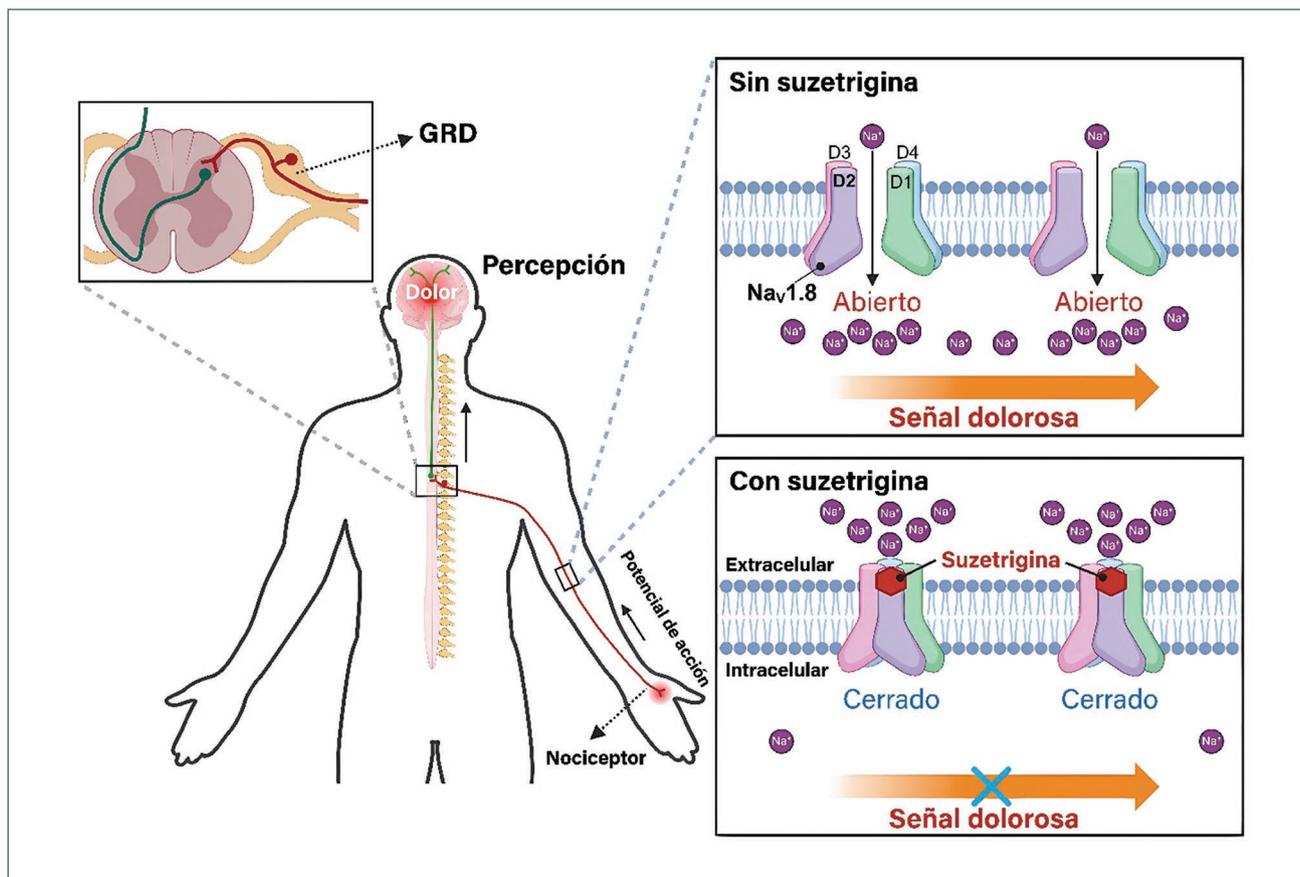


Figura 1. Mecanismo de acción de suzetrigina El dolor agudo comienza con la detección de estímulos nocivos por parte de las neuronas periféricas sensibles al dolor (nociceptores), cuyos cuerpos celulares se agrupan en el ganglio de la raíz dorsal (GRD). Estos nociceptores transducen los estímulos dolorosos en señales eléctricas conocidas como potenciales de acción. Una vez generados, estos potenciales de acción viajan a lo largo de las fibras nerviosas, transmitiendo señales de dolor desde la periferia hasta el sistema nervioso central (SNC). Los canales de sodio dependientes del voltaje (NaV) en las neuronas sensibles al dolor desempeñan un papel crucial en el inicio y la propagación de los potenciales de acción, así como en la transmisión de las señales de dolor. Suzetrigina inhibe específicamente el NaV1.8 sin afectar a otros subtipos del NaV. El NaV1.8 se expresa exclusivamente en las neuronas periféricas sensibles al dolor, pero no en las neuronas del SNC. Por lo tanto, como inhibidor selectivo de NaV1.8, suzetrigina actúa únicamente sobre las neuronas periféricas y no afecta a las neuronas del cerebro ni de la médula espinal. La unión de suzetrigina al NaV1.8 inhibe la entrada de sodio a través de la membrana celular en los nervios periféricos, lo que reduce la excitabilidad neuronal y disminuye la transmisión de señales de dolor desde la periferia hasta el SNC (adaptada de Cho et al.¹⁶).

de los canales de sodio dependientes de voltaje, que han despertado un gran interés en la investigación. Sin embargo, sentar un precedente donde el potencial y la seguridad de un fármaco novedoso eclipsan su eficacia conlleva una desventaja. Recalibrar la filosofía del proceso de aprobación de fármacos puede incentivar desfavorablemente a la industria farmacéutica a priorizar la viabilidad mínima sobre la terapia transformadora y moderar la innovación en el desarrollo de fármacos¹⁴. Por lo tanto, la FDA debería equilibrar cuidadosamente las presiones de salud pública con la vigilancia regulatoria. En el caso de suzetrigina, una rigurosa vigi-

lancia posterior a la comercialización, centrada en la seguridad del fármaco y los beneficios de ahorro de opioides, es esencial para su adopción en la práctica clínica.

Además, el papel de suzetrigina en el dolor crónico sigue sin estar claro. En un ensayo clínico de fase 2 en radiculopatía lumbosacra, suzetrigina mostró una mejoría clínica estadísticamente significativa, pero no logró diferenciarse del placebo (NCT06176196)¹⁹. Actualmente también se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 3 con suzetrigina para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa (NCT06628908)²⁰.

En conclusión, a pesar de ser el primer analgésico en recibir la aprobación de la FDA en más de 25 años, la llegada de suzetrigina debe recibirse con un optimismo cauteloso. En medio de la crisis de opioides, para la cual las intervenciones dirigidas han arrojado resultados dispares, se debería equilibrar la búsqueda de analgésicos no opioides con la necesidad de evidencia científica fundamentada.

FINANCIAMIENTO

Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Spencer MR, Garnett MF, Miniño AM. Drug overdose deaths in the United States, 2002-2022 [Internet] [consultado 2 Mayo 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db491.htm>
- Gardner EA, McGrath SA, Dowling D, Bai D. The Opioid Crisis: Prevalence and Markets of Opioids. *Forensic Sci Rev.* 2022;34:43-70.
- Eisenach JC, Rice ASC. Improving Preclinical Development of Novel Interventions to Treat Pain: Insanity Is Doing the Same Thing Over and Over and Expecting Different Results. *Anesth Analg.* 2022;135:1128-36.
- Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Goicoechea García C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2019;66:324-34.
- Huerta MÁ, García MM, García-Parra B, Serrano-Afonso A, Paniagua N. Investigational Drugs for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12987.
- Rice ASC, Dworkin RH, Finnerup NB, Attal N, Anand P, Freeman R, et al. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2021;162:2578-89.
- FDA Approves Novel Non-Opioid Treatment for Moderate to Severe Acute Pain [Internet] [consultado 2 Mayo 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-non-opioid-treatment-moderate-severe-acute-pain>
- Hang Kong AY, Tan HS, Habib AS. VX-548 in the treatment of acute pain. *Pain Manag.* 2024;14:477-86.
- Hu S, Lyu D, Gao J. Suzetrigine: The first Nav1.8 inhibitor approved for the treatment of moderate to severe acute pain. *Drug Discov Ther.* 2025;19:80-82.
- Kaye AD, Everett ES, Lehuquet AM, Mason JW, Maitski R, Plessala MJ, et al. Frontiers in Acute Pain Management: Emerging Concepts in Pain Pathways and the Role of VX-548 as a Novel Nav1.8 Inhibitor: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2024;28:1135-43.
- Osteen JD, Immani S, Tapley TL, Indersmitten T, Hurst NW, Healey T, et al. Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Na_v1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. *Pain Ther.* 2025;14:655-74.
- Bertoch T, D'Annunzio D, McCoun J, Solanki D, Taber L, Urban J, et al. Suzetrigine, a Non-Opioid Nav1.8 Inhibitor for Treatment of Moderate-to-Severe Acute Pain: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Anesthesiology.* 2025;142:1085-1099.
- Jones J, Correll DJ, Lechner SM, Jazic I, Miao X, Shaw D, et al. Selective Inhibition of Na_v1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med.* 2023;389:393-405.
- Karri J, D'Souza RS, Cohen SP. Between promise and peril: role of suzetrigine as a non-opioid analgesic. *BMJ Med.* 2025;4:e001431.
- Chen R, Liu Y, Qian L, Yi M, Yin H, Wang S, et al. Sodium channels as a new target for pain treatment. *Front Pharmacol.* 2025;16:1573254.
- Cho EB, Jiang C, Wang Z, Yu Y, Jiang J. Suzetrigine for moderate to severe acute pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2025;46:480-1.
- Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Papel de los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tratamiento del dolor crónico: usos potenciales en la práctica clínica según la evidencia disponible. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2018;65:275-83.
- Lv MD, Wei YX, Chen JP, Cao MY, Wang QL, Hu S. Melatonin attenuated chronic visceral pain by reducing Na_v1.8 expression and nociceptive neuronal sensitization. *Mol Pain.* 2023;19:17448069231170072.
- Vertex Announces Results From Phase 2 Study of Suzetrigine for the Treatment of Painful Lumbosacral Radiculopathy [Internet] [consultado 2 Mayo 2025]. Disponible en: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-results-phase-2-study-suzetrigine-treatment>
- Evaluation of Efficacy and Safety of Suzetrigine for Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy [Internet] [consultado 2 Mayo 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06628908?i=1&rank=19>