

Volumen XXI
Número 1, 2026
ISSN: 1577-8843

www.kranion.es

Indexada en: EMBASE/Excerpta Medica, DOAJ,
EBSCO Essentials™ y MEDXPLOA

DIRECCIÓN

David Ezpeleta

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

David Ezpeleta

David A. Pérez-Martínez

Gemma Lafuente-Gómez

Daniel Núñez-Arias

Manuel Gandoy-Crego

Luis C. Álvaro-González

Hans Contreras-Pulache

Gadwyn Sánchez-Félix

Bertha Navarro-Navarro

Marco A. Chávez-Chuquín

Flor de Fatima Barrios-Orderique

Nelly Lam-Figueroa

Jeel Moya-Salazar

Síguenos en X
@RKranion



PERMANER
www.permanyer.com

Kranion ²⁵ AÑOS



Editorial

Kranion, revista sobre Neurología y Neurohumanidades, cumple 25 años 1

David Ezpeleta

Artículos de revisión

**Anticuerpos monoclonales antiamiloide y enfermedad de Alzheimer:
¿estamos preparados?** 3

David A. Pérez-Martínez

Inmunoterapia en tumores del sistema nervioso central 13

Gemma Lafuente-Gómez

Suicidio y enfermedades neurológicas 24

Daniel Núñez-Arias y Manuel Gandoy-Crego

**El cansancio: de síntoma a red de enfermedades.
Una visión médica y cultural** 31

Luis C. Álvaro-González

Neurohumanidades

**Μυελός (myelós, médula) en *Timeo 69b-76e* como interfaz alma-cuerpo:
la neurociencia de Platón** 40

*Hans Contreras-Pulache, Gadwyn Sánchez-Félix, Bertha Navarro-Navarro, Marco A. Chávez-Chuquín,
Flor de Fatima Barrios-Orderique, Nelly Lam-Figueroa y Jeel Moya-Salazar*

Cognem[®]
donepezilo

NUEVO
LANZAMIENTO

La disponibilidad de regímenes posológicos de **dosis única diaria** como opción en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer¹⁻³

1
AL DÍA¹

Donepezilo
1 toma
al día¹



PRESENTACION **56** COMPRIMIDOS

Cognem[®]
donepezilo



FICHA TÉCNICA COGNEM

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO. Con receta médica. Incluido en el Sistema Nacional de Salud (SNS).
12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO: Cognem 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 56 comprimidos/CN: 768446/PVP IVA: 58,63€. Cognem 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 56 comprimidos/CN: 768445/PVP IVA: 117,28€.

Bibliografía: 1. Ficha técnica Cognem comprimidos recubiertos con película EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75274/FT_75274.html. (Último acceso: 06/26). 2. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>(Último acceso 05/26). 3. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005593> (Último acceso 06/26).
COG-2608


ADAMED
Para la familia

Oxitril[®]

duloxetina

Oxitril[®]

duloxetina

NUEVAS

PRESENTACIONES

Cápsulas
gastroresistentes

90 mg x 28

120 mg x 28

Oxitril[®]

duloxetina

Comprimidos
gastroresistentes

30 mg x 7

30 mg x 28

60 mg x 28

60 mg x 56



No contiene lactosa



FICHA TÉCNICA OXITRIL COMPRIMIDOS

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Oxitril 30 mg comprimidos gastroresistentes, 7 comprimidos gastroresistentes/CN: 719678/PVP IVA: 3,34 €. Oxitril 30 mg comprimidos gastroresistentes, 28 comprimidos gastroresistentes/CN: 719679/PVP IVA: 13,36 €. Oxitril 60 mg comprimidos gastroresistentes, 28 comprimidos gastroresistentes/CN: 719680/PVP IVA: 26,73 €. Oxitril 60 mg comprimidos gastroresistentes, 56 comprimidos gastroresistentes/CN: 719681/PVP IVA: 53,45 €.



FICHA TÉCNICA OXITRIL CÁPSULAS

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Oxitril 90 mg cápsulas gastroresistentes, 28 cápsulas gastroresistentes/CN: 762415/PVP IVA: 40,09 €. Oxitril 120 mg cápsulas gastroresistentes, 28 cápsulas gastroresistentes/CN: 762414/PVP IVA: 53,45 €.


ADAMED
Para la familia

Qudix[®]

quetiapina

Qudix[®] PROLONG

quetiapina

60 comprimidos
de liberación
prolongada

50 mg
EFG

150 mg
EFG

200 mg
EFG

300 mg
EFG

400 mg
EFG

Qudix[®]

quetiapina

60 comprimidos
recubiertos
con película

25 mg
EFG

50 mg*

100 mg*
EFG

200 mg*
EFG

300 mg*
EFG



*Comprimidos ranurados



FICHA TÉCNICA QUDIX 25, 100, 200 y 300 mg

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Qudix 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 60 comprimidos/CN: 664571/PVP IVA: 8,10 €. Qudix 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 60 comprimidos/CN: 661687/PVP IVA: 32,41 €. Qudix 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 60 comprimidos/CN: 661689/PVP IVA: 64,82 €. Qudix 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 60 comprimidos/CN: 661691/PVP IVA: 97,22 €.



FICHA TÉCNICA QUDIX 50 mg

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Qudix 50 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos recubiertos con película/CN: 760137/PVP IVA: 16,20 €.



FICHA TÉCNICA QUDIX PROLONG

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Qudix Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 60 comprimidos/CN: 726914/PVP IVA: 16,20 €. Qudix Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 60 comprimidos/CN: 726909/PVP IVA: 48,61 €. Qudix Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 60 comprimidos/CN: 726910/PVP IVA: 64,82 €. Qudix Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 60 comprimidos/CN: 726911/PVP IVA: 97,22 €. Qudix Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 60 comprimidos/CN: 726912/PVP IVA: 129,63 €.

ADSP-2604

zonesme®


zonisamida

La **larga semivida** de zonisamida y su pauta de dosificación **una vez al día**, contribuyen a **mejorar la adherencia**¹



- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 14 cápsulas duras
25 mg EFG | 28 cápsulas duras
50 mg EFG | 56 cápsulas duras
100 mg EFG |
| 28 cápsulas duras
25 mg EFG | 56 cápsulas duras
50 mg EFG | 28 cápsulas duras
200 mg |


ADAMED
Para la familia

No contiene lactosa 

Bibliografía: 1. Gidal BE, Resnick T, Smith MC, Wheless JW. Zonisamida: A comprehensive, updated review for the clinician: A comprehensive, updated review for the clinician. *Neurol Clin Pract.* 2024;14(1):e200210.



FICHA TÉCNICA ZONESME 200 mg
11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO. Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Zonesme 200 mg, 28 cápsulas EFG/CN: 723840/PVP IVA: 77,55 €.



FICHA TÉCNICA ZONESME 25, 50 y 100 mg
11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO. Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Zonesme 25 mg, 14 cápsulas EFG/CN: 716726/PVP IVA: 4,85 €. Zonesme 25 mg, 28 cápsulas EFG/CN: 716727/PVP IVA: 9,69 €. Zonesme 50 mg, 28 cápsulas EFG/CN: 716730/PVP IVA: 19,39 €. Zonesme 50 mg, 56 cápsulas EFG/CN: 716731/PVP IVA: 38,78 €. Zonesme 100 mg, 56 cápsulas EFG/CN: 716723.5/PVP IVA: 77,55 €.

ZON-2609

Dirección

David Ezpeleta

Instituto de Neurociencias Viñhas en Madrid
Hospital San Juan de Dios, Pamplona

Comité editorial

M^o José Abenza

Hospital Universitario Infanta
Sofía, Madrid

Luis Carlos Álvaro González

Hospital Universitario Basurto,
Bilbao

Manolo Arias

Complejo Hospitalario Universitario,
Santiago de Compostela

Rafael Arroyo

Hospital Universitario Quirónsalud
Madrid, Pozuelo de Alarcón

Robert Belvís Nieto

Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau, Barcelona

Enrique Botia Paniagua

Hospital General
La Mancha Centro,
Alcázar de San Juan

Javier Carod Artal

Raigmore Hospital-NHS
Highlands, Inverness, UK

Antonio Cruz Culebras

Hospital Universitario Ramón
y Cajal, Madrid

Fernando de Castro Soubriet

Instituto Cajal-CSIC, Madrid

Samuel Díaz Insa

Hospital Universitari i Politècnic
La Fe, Valencia

Elena Erro

Hospital Universitario
de Navarra, Pamplona

David García Azorín

Hospital Clínico Universitario,
Valladolid

Silvia Gil Navarro

Centro Asistencial Emili Mira,
Santa Coloma de Gramenet

Francisco Gilo Arrojo

Hospital Nuestra Señora
del Rosario, Madrid

Jordi González Menacho

Hospital Universitari
Sant Joan, Reus

Ángel Guerrero

Hospital Clínico Universitario,
Valladolid

Mariana H.G. Monje

Northwestern University Feinberg
School of Medicine, Chicago,
USA

Martín L. Vargas

Hospital Universitario Río Hortega,
Valladolid

Germán Latorre González

Hospital Universitario
de Fuenlabrada, Fuenlabrada

Laura Lillo Triguero

Hospital Ruber Internacional,
Madrid

Alba López Bravo

Hospital Reina Sofía, Tudela
de Navarra

Antonio Martínez Salio

Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid

Ane Mínguez Olaondo

Hospital Universitario Donostia,
San Sebastián

Albert Molins

Hospital Universitari Doctor Josep
Trueta, Girona

Inmaculada Navas Vinagre

Hospital Universitario Fundación
Jiménez Díaz, Madrid

Javier Pagonabarraga

Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau, Barcelona

Juan Antonio Pareja

Hospital Universitario Quirónsalud
Madrid, Pozuelo de Alarcón

Hernando Pérez Díaz

Centro de Neurología Avanzada,
Sevilla-Málaga

Jesús Porta Etessam

Hospital Clínico
San Carlos, Madrid

Juan José Poza

Hospital Universitario Donostia,
San Sebastián

Joan Prat

Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat

Alberto Rábano

Fundación CIEN, Instituto
de Salud Carlos III, Madrid

José M^o Ramírez Moreno

Facultad de Medicina
y Ciencias Médicas, Universidad
de Extremadura

Xiana Rodríguez Osorio

Hospital Clínico Universitario,
Santiago de Compostela

Juan José Ruiz Ezquerro

Complejo Asistencial
de Zamora

Jaime S. Rodríguez Vico

Hospital Universitario Fundación
Jiménez Díaz, Madrid

M^o Sagrario Manzano Palomo

Hospital Universitario Infanta
Leonor, Madrid

Álvaro Sánchez Ferro

Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid

Sonia Santos Lasasa

Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa, Zaragoza

Tomás Segura

Hospital General Universitario
de Albacete

Pedro Serrano

Hospital Regional Universitario
de Málaga

M^o Jesús Sobrido

Hospital Clínico Universitario,
A Coruña

César Tabernero

Hospital General de Segovia

Carlos Tejero Juste

Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa, Zaragoza

Alberto Villarejo

Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid





PERMANER

www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

© 2026 P. Permanyer

Mallorca, 310
08037 Barcelona, España
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 1577-8843

Dep. Legal: B-27.045-2001

Ref.: 11610AMAD261

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-1762792/2026 – 11-06-2026

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Kranion es una revista *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

Kranion, revista sobre Neurología y Neurohumanidades, cumple 25 años

Twenty-five years of *Kranion*: a journal of Neurology and Neurohumanities

David Ezpeleta

Hospital San Juan de Dios, Pamplona; Director del Instituto de Neurociencias Vithas en Madrid, Madrid; Director de *Kranion*. España

El 11 de abril del año 2000 recibí un e-mail de Carmen, esposa de Feliu Titus, que decía así: «Apreciado David, soy Carmen, Feliu Titus tiene interés en hablar contigo. ¿Te parece cenar con nosotros en casa el jueves día 13 a las 22 horas?». Por aquel entonces yo trabajaba en Terrassa. No recuerdo si fue ese día o en una cena posterior, siempre en su casa de Barcelona, cuando Feliu nos propuso a Susana Mederer, a Joan Prat y a mí –terna que conformó el primer consejo de redacción de la revista– crear una publicación periódica sobre migraña y otras cefaleas con Feliu en la dirección.

El nombre de la revista, la marca, fue idea de Feliu. Llevábamos días pensando en qué nombre ponerle y, a finales de enero de 2001, Feliu nos lo comunicó por e-mail: «El nombre de la revista es *Kranion*: cefalea y algias faciales». Sin embargo, nunca se utilizó la coetilla «cefalea y algias faciales», hecho que ha posibilitado la ulterior versatilidad de *Kranion*. *Kranion* nos pareció un buen nombre: corto, enfático, fácil de recordar y alusivo a conceptos como cabeza, hemisferio y migraña¹.

El primer número de la revista se publicó a mediados de 2001 (Fig. 1). Durante los primeros años, su estructura constaba de editorial, originales, revisiones, casos clínicos, bibliografía comentada y otras secciones como «Cefalea e historia» y «Fotografías de los lectores». *Kranion* se estaba convirtiendo en una revista sobre cefaleas y neurohumanidades. Esta fase de *Kranion* terminó en 2006, cuando Feliu me cedió el testigo de la dirección². Desde entonces y hasta hoy, en la portadilla de *Kranion* reza lo siguiente: «*Kranion*. Fundada por Feliu Titus en 2001». El nuevo

consejo de redacción quedó formado por Susana Mederer y Juan F. Arenillas, responsables de las áreas de cefaleas y enfermedades cerebrovasculares, respectivamente, ampliándose el foco monográfico original de la revista. Cada área constaba de un trabajo original, una revisión y un caso clínico. Se añadieron otros apartados, como los neurodebates, que tan buen resultado dieron y que en algún momento habrá que recuperar. El dominio *kranion.es* fue dado de alta a finales de 2005 y la primera web de la revista se hizo pública en 2007. Esta fase de *Kranion* solo duró dos años y le siguieron tres años de silencio, de 2008 a 2010, en los que la revista no se publicó.

La tercera fase de *Kranion* discurrió entre 2011 y 2014, definiéndose claramente su línea editorial actual, centrada en la publicación de revisiones de temas neurológicos de cualquier subespecialidad: prácticos, frontera, controvertidos o emergentes, reservando siempre un apartado a los aspectos históricos y culturales de la neurología y otras ciencias del cerebro. Se amplió el comité editorial hasta llegar a los 45 integrantes que tiene en la actualidad³. Este comité está formado por personas que en algún momento me han ayudado, bien por su trabajo como autores frecuentes de la revista, bien a título profesional e incluso personal. En estos años hicimos algún experimento que salió bien, como un concurso de neurofotografía y una propuesta más audaz: un concurso de neurosonetos. Esta fase de *Kranion* fue muy importante, pues en el número 2-2013 ya apareció su indexación en EMBASE/Excerpta Medica, su primer índice, al que luego siguieron DOAJ, EBSCO Essentials y MEDXPORA.

Correspondencia:

David Ezpeleta
E-mail: david.ezpeleta@sen.es
1577-8843 / © 2026. *Kranion*. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-04-2026
Fecha de aceptación: 20-04-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000127

Disponible en internet: 12-06-2026
Kranion. 2026;21(1):1-2
www.kranion.es

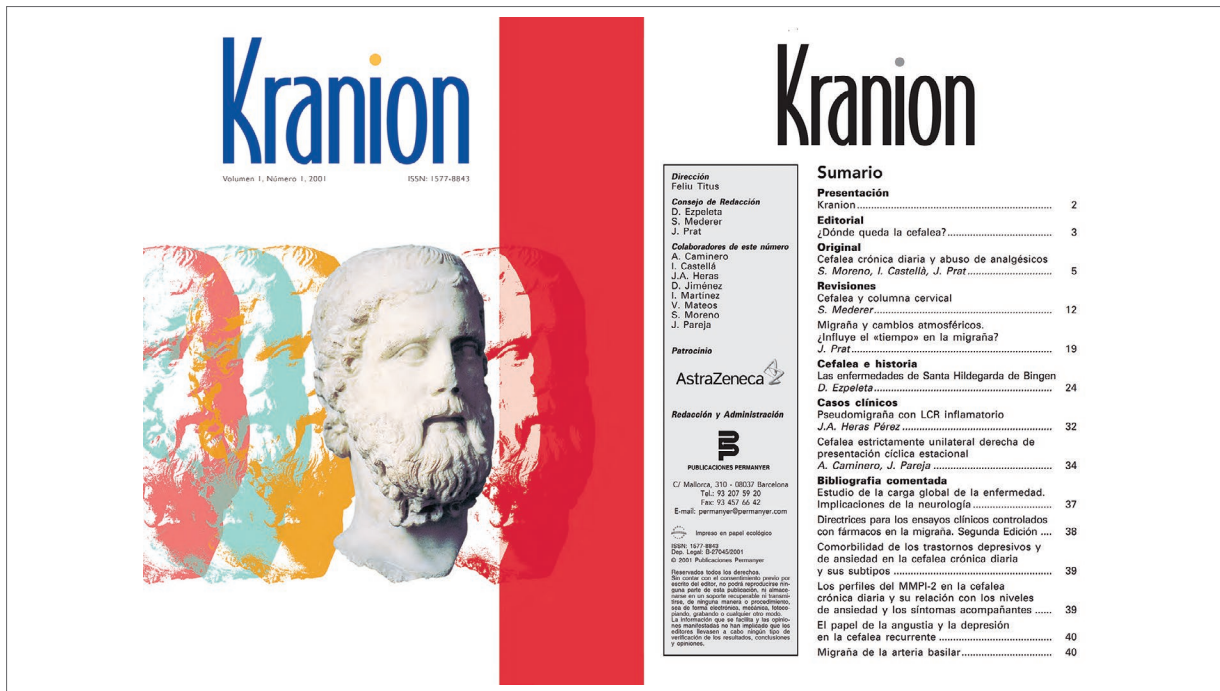


Figura 1. Portada y portadilla de índice del primer número de la revista *Kranion* (1-2001).

Tras otros dos años de parón, la revista resurgió en 2017 y se ha publicado periódicamente desde entonces. En toda la historia de *Kranion* se han editado 54 números ordinarios y 3 suplementos. Esto ha sido posible gracias a las empresas patrocinadoras que *Kranion* ha tenido desde 2001 hasta la fecha (AstraZeneca, Juste, Exeltis, Teva, Novartis, Orion Pharma, Adamed y Organon), al buen trabajo editorial de Permanyer y, sobre todo, al tiempo, dedicación, compromiso y calidad de los 457 autores que han firmado en *Kranion*.

Desde el lanzamiento de ChatGPT-3.5 el 30 de noviembre de 2022, se informa a los nuevos autores de que no empleen inteligencia artificial (IA) para redactar el cuerpo de sus trabajos, debiendo incluir una declaración de no utilización de ningún tipo de IA generativa para la redacción del manuscrito. No sé cuánto tiempo podremos mantener esto. Es más, dada la creciente calidad y la reducción paulatina de las mal llamadas alucinaciones (se trata más bien de confabulaciones y delirios) de los grandes modelos de lenguaje –como ChatGPT, Claude o Gemini, entre otros–, y en especial de los modelos específicamente diseñados y afinados para cuestiones médicas, toca plantearse si el formato de revisiones de *Kranion* sigue teniendo sentido por muy novedosas y sesudas que sean las cuestiones a tratar. Estos prodigios tecnológicos pueden resolver en cuestión de minutos el tema más absurdo que a este director se le pueda ocurrir. Como es lógico, estamos valorando nuevos formatos de publicación

distintos a las revisiones narrativas, formatos que, de algún modo, estén blindados a la humana tentación de delegar el trabajo de redacción en la IA. No se trata de adoptar una posición neoludita –todo lo relacionado con la IA es fascinante–, sino de procurar que *Kranion* siga siendo un foro de pensamiento neurológico y humano.

Feliu falleció el 26 de septiembre de 2022. La noticia me cogió terminando el número 4-2022 de la revista, de modo que pospuse el editorial previsto y, tres días después, redacté un editorial en su recuerdo⁴. Me hubiera gustado celebrar con él estos 25 años de *Kranion* con una cena en su casa, como era costumbre. No se ha previsto ningún número extra ni actividad presencial para conmemorar este aniversario; la mejor celebración será que *Kranion* siga contando con la confianza de autores, patrocinadores y lectores para que continúe publicándose durante muchos años más.

Referencias

1. Ezpeleta D. Origen del término Kranion. *Kranion*. 2007;7:49. Disponible en: https://kranion.es/wp-content/uploads/2025/08/kranion_07_7_1_049.pdf. Con acceso el 19 de abril de 2026.
2. Ezpeleta D. *Kranion*, una revista fundada en 2001 por Feliu Titus. *Kranion*. 2006;6:3-5. Disponible en: https://kranion.es/wp-content/uploads/2025/08/kranion_06_6_1_003-005.pdf. Con acceso el 19 de abril de 2026.
3. Comité editorial de *Kranion*. Disponible en: <https://kranion.es/es/comite-editorial/>. Con acceso el 19 de abril de 2026.
4. Ezpeleta D. Feliu Titus (1944-2022), pionero del estudio y la asistencia de las cefaleas en España. *Kranion*. 2022;17:125-7. Disponible en: https://kranion.es/wp-content/uploads/2025/08/kranion_22_17_4_125-127.pdf. Con acceso el 19 de abril de 2026.

Anticuerpos monoclonales antiamiloides y enfermedad de Alzheimer: ¿estamos preparados?

Anti-amyloid monoclonal antibodies and Alzheimer's disease: are we ready?

David A. Pérez-Martínez

Servicio de Neurología, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Universitario 12 de Octubre; Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Luz, Madrid, España

Resumen

La llegada de los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab marca un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, transitando del nihilismo terapéutico a la era de las terapias modificadoras de la enfermedad. Estos fármacos han demostrado una reducción significativa de la carga de amiloide cerebral y una ralentización del deterioro cognitivo en estadios tempranos. Sin embargo, su implementación en el Sistema Nacional de Salud español plantea desafíos logísticos y estructurales sin precedentes. El éxito de estas terapias depende de una «triple revolución»: un diagnóstico biológico de precisión mediante biomarcadores, una monitorización estricta de la seguridad para gestionar las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) y una reingeniería del proceso asistencial para seleccionar de forma proactiva aquellos pacientes potencialmente candidatos. Factores como el genotipo ApoE y la disponibilidad de neuroimagen son críticos para la selección y seguimiento de pacientes. En conclusión, aunque estos fármacos representan un hito histórico, su viabilidad real exige una inversión decidida en unidades especializadas y una coordinación multidisciplinar que garantice la equidad y seguridad en el acceso a la innovación.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Anticuerpos monoclonales. Lecanemab. Donanemab. Biomarcadores. ARIA. Sistema Nacional de Salud.

Abstract

The emergence of the monoclonal antibodies lecanemab and donanemab marks a paradigm shift in the treatment of Alzheimer's disease, transitioning from therapeutic nihilism to the era of disease-modifying therapies. These agents have demonstrated a significant reduction in cerebral amyloid burden and a slowing of cognitive decline in the early stages of the disease. However, their implementation within the Spanish National Health Service poses unprecedented logistical and structural challenges. The success of these therapies depends upon a «triple revolution»: precision biological diagnosis via biomarkers, rigorous safety monitoring to manage amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), and a re-engineering of the care process to proactively identify potentially suitable candidates. Factors such as ApoE genotype and neuroimaging availability are critical for patient selection and follow-up. In conclusion, whilst these drugs represent a historical milestone, their actual viability necessitates a committed investment in specialized units and multidisciplinary coordination to ensure equity and safety in accessing such innovation.

Keywords: Alzheimer's disease. Monoclonal antibodies. Lecanemab. Donanemab. Biomarkers. ARIA. Spanish National Health System.

Correspondencia:

David A. Pérez-Martínez
E-mail: neurodavidperez@gmail.com
1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-02-2026
Fecha de aceptación: 10-03-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000124

Disponible en internet: 12-06-2026
Kranion. 2026;21(1):3-12
www.kranion.es

Introducción

Durante décadas, el abordaje clínico de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha estado marcado por un palpable nihilismo terapéutico, limitado al tratamiento de los síntomas mediante inhibidores de la colinesterasa y memantina, sin capacidad real para alterar el curso biológico de la neurodegeneración. Sin embargo, el panorama actual refleja un cambio de paradigma hacia la era de las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés). Este giro se fundamenta en la validación clínica, al menos en parte, de la hipótesis de la cascada amiloide, materializada en la llegada de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las formas agregadas del péptido beta-amiloide¹.

Este hito histórico no ha estado exento de controversia. Se inició con la aprobación acelerada y discutida de aducanumab en EE.UU., pero se ha consolidado recientemente con la evidencia robusta de ensayos de fase III para lecanemab² y donanemab³. Ambos fármacos han demostrado no solo una reducción significativa de la carga de amiloide cerebral, sino, de manera crucial, una ralentización del deterioro cognitivo y funcional en estadios tempranos de la enfermedad⁴.

No obstante, la tesis central que nos ocupa trasciende la eficacia farmacológica *per se*. El verdadero reto que afrontamos reside en la idoneidad y resiliencia de nuestro sistema sanitario para absorber esta innovación. Como se ha evidenciado en encuestas a responsables de los servicios de neurología en España, la implementación de estas terapias exigirá cambios estructurales profundos en nuestros departamentos, desde la gestión de recursos humanos hasta la disponibilidad de técnicas de neuroimagen y biomarcadores específicos⁵.

Nos encontramos, por tanto, ante lo que podemos definir como una «triple revolución». En primer lugar, una revolución diagnóstica, que exige la transición definitiva hacia un diagnóstico biológico de precisión mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) o PET-amiloide, y potencialmente en plasma en el futuro cercano⁶. En segundo lugar, una revolución terapéutica inmediata, que implica la administración de tratamientos intravenosos complejos con un perfil de seguridad que requiere monitorización estricta de las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA)⁷. Y finalmente, una revolución asistencial, quizás la más desconocida y desafiante, que nos obliga a redefinir los flujos de pacientes y la coordinación entre atención primaria y especializada para evitar el colapso de las unidades de memoria⁸.

Mecanismos de acción y evidencia clínica

La hipótesis del amiloide revisada

La reciente validación clínica de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no debe interpretarse simplemente como una confirmación tardía de la hipótesis de la cascada amiloide, formulada hace tres décadas, sino como el refinamiento de su aplicación farmacológica. El fracaso de generaciones previas de fármacos no refutó la patogenicidad del amiloide, sino que evidenció la necesidad de una mayor especificidad y potencia de depuración. La clave del éxito actual reside en la alta afinidad de estas nuevas moléculas por conformaciones específicas del péptido y su enorme potencial para eliminarlo.

El lecanemab, por ejemplo, es un anticuerpo humanizado IgG1 que se une con alta selectividad a las protofibrillas solubles de beta-amiloide, especies que se consideran neurotóxicas y que impulsan la fisiopatología de la enfermedad antes y después de la formación de placas⁹. Por su parte, el donanemab se dirige contra una forma truncada y piroglutamada del péptido (N3pG) presente exclusivamente en las placas amiloides insolubles, facilitando una eliminación masiva mediante fagocitosis mediada por la microglía^{3,9} (Fig. 1).

A diferencia de sus predecesores, estos agentes logran reducciones profundas de la carga amiloide, llevando a la mayoría de los pacientes a niveles de «negatividad de amiloide» en las pruebas de tomografía por emisión de positrones (PET). Sin embargo, desde una perspectiva neurobiológica, debemos ser cautos; aunque la eliminación del amiloide ralentiza el declive, no detiene la enfermedad. Los procesos patológicos vinculados con el Alzheimer son multifacéticos e involucran tauopatía, neuroinflamación y disfunción sináptica, que pueden perpetuarse independientemente de la depuración del amiloide, especialmente en estadios avanzados^{1,10}. Por tanto, estos fármacos representan un hito necesario, pero insuficiente como monoterapia en la búsqueda de una curación completa.

Análisis de los ensayos pivotaes

La evidencia que sustenta este cambio de paradigma proviene de dos ensayos de fase III con diseños rigurosos. El estudio Clarity AD evaluó el lecanemab en 1.795 participantes con deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia leve. Tras 18 meses, el fármaco demostró una reducción del 27% en el declive clínico medido por la escala *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB),

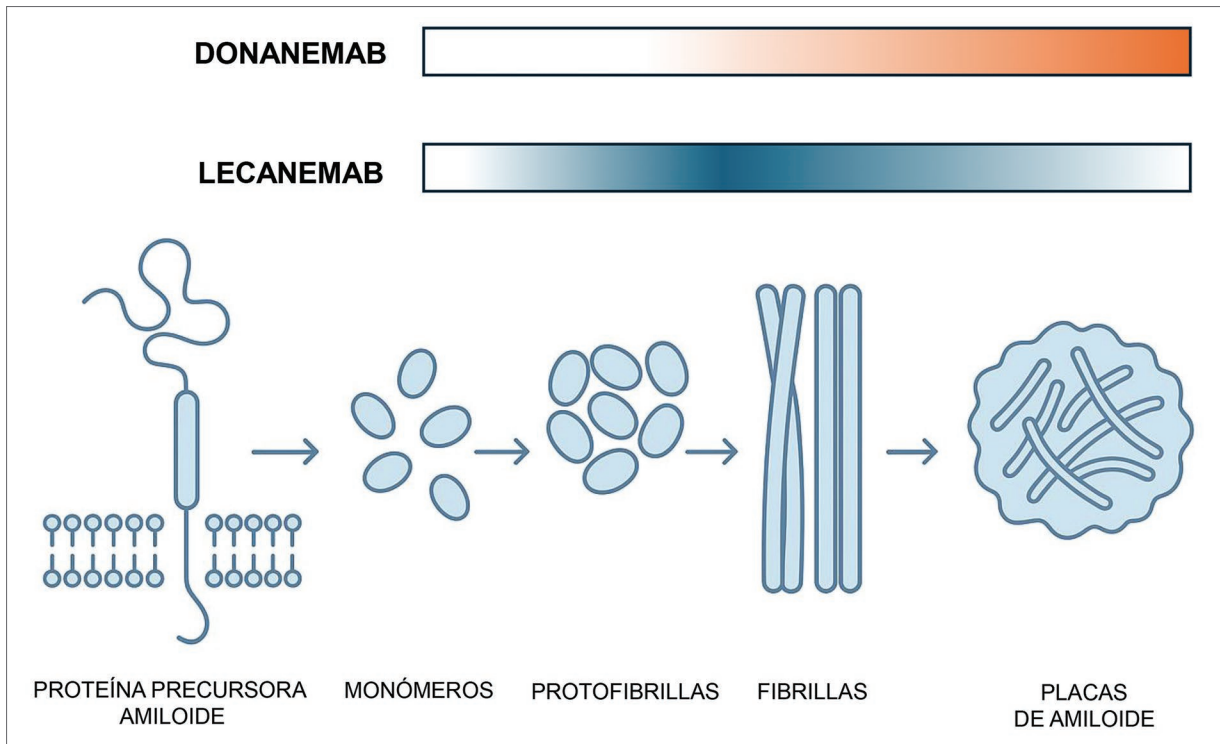


Figura 1. Esquema de las dianas terapéuticas de ambos anticuerpos antiamiloides. El lecanemab tiene una afinidad relevante frente a las protofibrillas y fibrillas de beta-amiloide, mientras que el donanemab presenta alta afinidad sobre el beta-amiloide de las placas.

el objetivo primario, acompañado de una reducción significativa de la carga amiloide².

Paralelamente, el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 con donanemab y un número de participantes similar (n = 1.736) introdujo un diseño innovador estratificado por niveles de proteína tau. En la población con niveles bajos/medios de tau, el donanemab ralentizó el declive en un 35% en la escala iADRS (*Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) y en un 36% en la CDR-SB a las 76 semanas³. Un aspecto distintivo de este ensayo fue su enfoque de «tratar hasta aclarar». El tratamiento se detuvo cuando las concentraciones de amiloide en PET descendieron por debajo de un umbral predefinido, lo cual ocurrió en aproximadamente el 80% de los pacientes al año y medio.

Magnitud del efecto: la traducción a la vida real

Como clínicos, la pregunta fundamental no es la significación estadística, sino la relevancia clínica: ¿qué implica para un paciente y su familia «frenar un 27-35%» el deterioro? En términos tangibles, esta ralentización se traduce en un ahorro de tiempo. Los análisis de los

ensayos sugieren que el tratamiento proporciona un retraso en la progresión de la enfermedad de aproximadamente 5 a 7 meses durante un periodo de tratamiento de 18 meses^{3,11}.

Esto significa prolongar la fase de la enfermedad en la que el paciente mantiene su autonomía, su capacidad para reconocer a sus familiares y realizar actividades instrumentales de la vida diaria. Aunque el efecto absoluto en las escalas psicométricas (p. ej., 0,45 puntos en CDR-SB para lecanemab) ha sido objeto de debate por situarse en los márgenes de la diferencia mínima clínicamente importante, el beneficio acumulativo de preservar la función en estadios tempranos parece claro desde la perspectiva del paciente y del cuidador. Además, se observó un menor riesgo de progresión al siguiente estadio de gravedad de la demencia^{1,2,10}.

La ventana de oportunidad y el horizonte a largo plazo

La eficacia de estas terapias está intrínsecamente ligada a la «ventana de oportunidad» terapéutica al estar indicado en la EA prodrómica y la demencia leve asociada a EA. Los datos sugieren que la eficacia disminuye a

medida que avanza la patología tau y el deterioro cognitivo; de hecho, en análisis de subgrupos, los pacientes con niveles altos de tau o estadios más avanzados mostraron menor beneficio¹⁰. Esto refuerza la necesidad imperiosa de diagnosticar biológicamente la enfermedad en sus fases más incipientes si queremos ser eficaces y eficientes en la implementación de estas terapias¹².

A largo plazo, persisten incertidumbres que solo los estudios de extensión abierta y los registros de vida real podrán esclarecer. Hay incertidumbre en relación con si el beneficio clínico diverge y aumenta con el tiempo más allá de los 18 meses o si se estabiliza¹³. Todavía no disponemos de datos publicados sobre la extensión abierta del ensayo y sus resultados en práctica clínica real. No obstante, datos reportados por la propia compañía que comparan la evolución del grupo tratado con una cohorte natural obtenida de la base de datos ADNI establece diferencias crecientes a lo largo del tiempo. En un análisis a 10 años, los pacientes tratados tardaron 2,5 años más en progresar desde DCL a demencia leve por Alzheimer (9,7 vs. 7,2 años en el grupo sin tratamiento)¹⁴. En cuanto al donanemab, los datos presentados por la compañía (sin publicar) presenta resultados similares. Tras 3 años, los participantes tratados con donanemab mostraron una ralentización del declive de entre el 39 y el 48% en las escalas iADRS y CDR-SB en comparación con la cohorte de ADNI. La diferencia absoluta en la escala CDR-SB fue de 1,21 puntos a favor de donanemab a los 36 meses, claramente superior a los 0,67 puntos reportados a los 18 meses en el ensayo clínico¹⁵.

Asimismo, el modelo del donanemab plantea la posibilidad de tratamientos finitos, similares a la inducción en oncología, donde se suspende la terapia tras limpiar el cerebro de amiloide, reiniciándose solo si reaparece la enfermedad³. Esta estrategia podría tener profundas implicaciones en la sostenibilidad financiera y la carga logística para los sistemas de salud¹⁰. En todo caso, hemos pasado de la futilidad a la posibilidad, pero la gestión de las expectativas y la selección precisa del paciente serán las herramientas más valiosas del neurólogo en esta nueva era (Tabla 1).

El desafío del diagnóstico de precisión en el Sistema Nacional de Salud

La llegada de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no solo supone una novedad terapéutica, sino que obliga a una reingeniería completa de nuestros procesos asistenciales. Hasta ahora, el diagnóstico de la EA en la práctica clínica habitual ha sido fundamentalmente fenotípico, apoyado en la exclusión de otras causas. Sin

embargo, la prescripción de fármacos como lecanemab o donanemab exige una certeza biológica. El paso de un diagnóstico de probabilidad a un diagnóstico de precisión molecular representa el mayor desafío logístico al que se enfrenta el Sistema Nacional de Salud (SNS) en el ámbito de la neurología cognitiva.

El papel de la atención primaria en el diagnóstico

Un análisis europeo de la capacidad de atención primaria en el diagnóstico de EA muestra que una mayoría sustancial de los médicos de atención primaria (87,8%) se autopercebe con la capacidad y el conocimiento necesarios para diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos. No obstante, estos datos muestran una discrepancia significativa respecto a la visión de los especialistas, quienes identifican una insuficiencia formativa y una carencia crítica de herramientas diagnósticas avanzadas en este primer nivel asistencial. Esta discrepancia en recursos y formación genera una inercia terapéutica evidente: el médico de atención primaria, al carecer de acceso directo a biomarcadores y de guías estandarizadas, inicia tratamiento farmacológico en solo un 33,7% de los casos de demencia leve, frente al 48,5% en atención especializada. Esta barrera sistémica, sumada a una demora media de 15,2 meses desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta, provoca que el paciente llegue al diagnóstico final casi tres años tarde, cerrando la ventana de oportunidad clínica necesaria para la eficacia de los fármacos modificadores de la enfermedad¹⁶.

Criterios de elegibilidad: la selección del paciente adecuado

Los criterios de elegibilidad definidos en los ensayos clínicos y reflejados en las fichas técnicas y recomendaciones europeas son estrictos y excluyentes. El tratamiento está indicado exclusivamente para pacientes con DCL o demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer, con confirmación de patología amiloide^{2,3}.

En el contexto europeo y español, la selección del paciente se vuelve aún más restrictiva por motivos de seguridad. Las recomendaciones de uso apropiado y las decisiones regulatorias recientes subrayan la necesidad de excluir a pacientes con mayor riesgo de ARIA. Específicamente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha puesto el foco en la exclusión de pacientes anticoagulados y, de manera crucial, se ha establecido la no elegibilidad de los portadores homocigotos de ApoE

Tabla 1. Anticuerpos aprobados por la EMA para uso en enfermedad de Alzheimer

Característica	Lecanemab	Donanemab
Mecanismo biológico	Anticuerpo IgG1 que reconoce específicamente formas agregadas solubles (protofibrillas) e insolubles de beta-amiloides, reduciendo las placas	Anticuerpo IgG1 con alta afinidad por una forma modificada de beta-amiloides truncada (N3pE Aβ) presente en las placas; elimina las placas mediante fagocitosis mediada por microglía
Posología (dosis)	Dosis fija: 10 mg/kg de peso corporal	Dosis escalonada: 350 mg (1ª dosis), 700 mg (2ª dosis), 1.050 mg (3ª dosis) y 1.400 mg (mantenimiento)
Frecuencia	Una vez cada 2 semanas	Una vez cada 4 semanas
Forma de administración	Perfusión iv durante aproximadamente 1 hora	Perfusión iv durante al menos 30 minutos
Duración del tratamiento	Debe interrumpirse permanentemente si el paciente progresa a enfermedad de demencia moderada	Se mantiene hasta confirmar el aclaramiento de placas por método validado; duración máxima de 18 meses (incluso si no hay aclaramiento)
Monitorización (RM)	RM basal (6 meses previos) RM de seguimiento antes de las perfusiones 3ª, 5ª, 7ª y 14ª	RM basal (6 meses previos) RM antes de la 2ª, 3ª, 4ª y 7ª dosis (meses 1, 2, 3 y 6) Una extra al año en determinadas circunstancias de riesgo
Perfil genético (ApoE ε4)	Indicado para no portadores o heterocigotos Contraindicado en homocigotos	Indicado para no portadores o heterocigotos Contraindicado en homocigotos
Observación posperfusión	2,5 horas tras la primera perfusión para detectar reacciones	Mínimo 30 minutos después de cada perfusión

Diferencias en el uso de los dos anticuerpos antiamiloides según las características específicas aprobadas por la EMA en ficha técnica. EMA: European Medicines Agency; IgG1: inmunoglobulina G1; iv: intravenosa; RM: resonancia magnética.

ε4 en las fichas técnicas aprobadas, dado su elevado riesgo de ARIA-E o ARIA-H¹⁷⁻¹⁹.

Además, la elegibilidad requiere una evaluación de resonancia magnética (RM) basal rigurosa para descartar patología cerebrovascular significativa (definida comúnmente con un grado Fazekas III), presencia de más de cuatro microhemorragias, siderosis superficial o una hemorragia previa mayor de 1 cm. Por tanto, la ecuación clínica para iniciar tratamiento no es solo síntomas más amiloide, sino una compleja valoración de estadio clínico precoz, carga amiloide positiva, perfil genético de riesgo bajo/moderado y ausencia de angiopatía amiloide cerebral relevante^{18,19}.

Biomarcadores: la dicotomía PET-amiloides vs. líquido cefalorraquídeo

Para cumplir con el requisito de confirmar la patología amiloide, el SNS debe resolver la tensión entre la disponibilidad y la demanda. Actualmente, disponemos de dos vías validadas: la PET de amiloide y el análisis de biomarcadores (amiloides beta42, amiloide beta40, p-tau, t-tau) en LCR⁷.

En España, la disponibilidad de equipos PET y, más críticamente, de trazadores amiloides, es heterogénea y su coste es elevado. Aunque la PET es menos invasiva

y preferida por los pacientes, la realidad logística de nuestros hospitales de segundo y tercer nivel sugiere que el análisis de LCR mediante punción lumbar (PL) seguirá siendo la «piedra angular» del diagnóstico biológico a corto plazo. Los responsables de los servicios de neurología españoles coinciden en que la implementación de estas terapias requerirá un aumento significativo en la capacidad de realizar punciones lumbares y en la contratación de especialistas en análisis para el procesamiento de muestras, dado que la capacidad actual de los servicios de medicina nuclear es insuficiente para absorber la demanda proyectada de PET-amiloides como herramienta de cribado masivo⁵.

El papel emergente de los biomarcadores en sangre: p-tau 217

Ante el «cuello de botella» que suponen la PET y la PL, los biomarcadores plasmáticos emergen como la solución más prometedora para la sostenibilidad del sistema. Específicamente, la fosfo-tau 217 (ptau217) en plasma ha demostrado una precisión diagnóstica equiparable a los biomarcadores en LCR para identificar patología amiloide cerebral²⁰. Su papel inmediato en la atención especializada debe ser el de triaje o cribado de alta precisión. La implementación de un protocolo de biomarcadores en sangre

permitiría descartar con una alta fiabilidad a aquellos pacientes con deterioro cognitivo que no presentan amiloidosis cerebral, evitando así la realización de pruebas invasivas o costosas (PET/LCR). Se estima que el uso de ptau217 podría reducir la necesidad de pruebas confirmatorias complejas en un porcentaje muy significativo de la población consultante^{12,21}.

Mirando hacia el futuro, la validación de estos marcadores en atención primaria podría transformar radicalmente el flujo de pacientes. Estudios recientes indican que la precisión diagnóstica de los médicos de atención primaria utilizando ptau217 es significativamente superior a la evaluación clínica estándar. Sin embargo, hasta que estas determinaciones estén plenamente estandarizadas y comercializadas, su uso debe circunscribirse a unidades de memoria para preseleccionar candidatos a tratamiento confirmatorio^{5,20,22}.

Infraestructura de neurología: saturación vs. especialización

La infraestructura actual de los servicios de neurología en España no está dimensionada para asumir la carga asistencial que implican los nuevos fármacos. La «consulta de neurología general» con tiempos de visita limitados es incompatible con la complejidad del proceso que incluye selección clínica, discusión de riesgos/beneficios, gestión de biomarcadores, genotipado ApoE, programación de infusiones quincenales o mensuales y monitorización de seguridad mediante RM seriada para detectar ARIA^{5,11}. Por todo ello, es imperativa la creación y dotación de unidades de memoria especializadas o el refuerzo de las existentes. Estas unidades pueden operar bajo modelos de *hub and spoke* (red de centros), donde centros expertos (*hubs*) gestionen la indicación, infusión y monitorización compleja, apoyados por centros locales (*spokes*) para el cribado inicial y seguimiento⁸.

La encuesta a líderes de neurología en España revela un consenso absoluto (100% de acuerdo) sobre la necesidad de sistematizar la atención en unidades específicas y aumentar la contratación no solo de neurólogos, sino de neuropsicólogos y enfermería de práctica avanzada (con rol de gestoras de casos)⁵. Sin una inversión decidida en recursos humanos y estructurales (hospitales de día, tiempo de RM reservado, personal de enfermería), el riesgo no es solo la incapacidad de administrar el fármaco, sino el colapso de la atención al resto de afecciones neurológicas por el desplazamiento de recursos. El diagnóstico de precisión es, por tanto, un desafío organizativo y científico.

Seguridad y manejo de las complicaciones potenciales

La implementación clínica de estas nuevas terapias conlleva un cambio sustancial en la farmacovigilancia. A diferencia de los tratamientos sintomáticos convencionales, estas terapias biológicas presentan un perfil de seguridad complejo, dominado por las ARIA.

ARIA-E y ARIA-H: fenomenología y estratificación del riesgo

Las ARIA representan la manifestación radiológica de la alteración de la permeabilidad vascular inducida por la eliminación de los depósitos de amiloide en los vasos cerebrales. Se clasifican en dos entidades, las ARIA-E, caracterizadas por edema vasogénico o efusiones sulcales, y las ARIA-H, definidas por microhemorragias y siderosis superficial¹⁹.

La incidencia no es despreciable. En el ensayo Clarity AD de lecanemab se observaron ARIA en el 21,5% de los pacientes tratados, siendo el 12,6% ARIA-E y el 17,3% ARIA-H². Con donanemab las tasas fueron superiores, alcanzando un 36,8% de ARIA global, con un 24% de ARIA-E y un 31,4% de ARIA-H³. Aunque la mayoría de estos eventos son asintomáticos (aproximadamente el 80%), cuando presentan síntomas, estos pueden oscilar desde cefaleas leves y confusión hasta convulsiones o déficits focales graves^{1,17}.

El factor de riesgo más determinante es el genotipo ApoE. Existe un efecto de dosis génica claro, de forma que los portadores homocigotos de ApoE $\epsilon 4$ presentan un riesgo drásticamente mayor de sufrir ARIA (hasta un 45-55% de incidencia), así como formas más graves y recurrentes en comparación con los no portadores o heterocigotos. Esta evidencia ha llevado a la EMA a restringir la indicación de lecanemab y donanemab exclusivamente a pacientes no portadores o heterocigotos de ApoE $\epsilon 4$, excluyendo a los homocigotos por un balance beneficio-riesgo desfavorable^{18,19}.

El desafío del protocolo de imagen

La seguridad del paciente depende de la detección precoz de las potenciales complicaciones. Los protocolos de las fichas técnicas y las recomendaciones de uso apropiado exigen una RM basal reciente (menos de 6-12 meses) para descartar enfermedad vascular. Una vez iniciado el tratamiento, la carga de monitorización es intensa. Para lecanemab, se requieren RM de seguridad antes de las infusiones 3^a, 5^a, 7^a y 14^a (aproximadamente a los 1, 2,

3 y 6 meses), coincidiendo con la ventana temporal de mayor riesgo de aparición de ARIA. El donanemab exige un esquema similar, con RM previas a la 2^a, 3^a, 4^a y 7^a dosis (aproximadamente a los 2, 3, 4 y 7 meses). En este fármaco se debería realizar otra RM al año de tratamiento si existe antecedente de ARIA o el paciente es heterocigoto ApoE ϵ 4^{12,17-19}.

Aquí surge una pregunta crítica de gestión sanitaria: ¿dispone el SNS de suficiente disponibilidad de RM para asumir este seguimiento estricto? La realidad actual de las listas de espera sugiere que la demanda de RM podría convertirse en uno de los cuellos de botella para la implementación⁴. Para evitarlo, los expertos recomiendan optimizar los recursos mediante protocolos de RM abreviados (aproximadamente 10-15 minutos) que incluyan exclusivamente secuencias FLAIR (para ARIA-E) y T2-eco gradiente o susceptibilidad magnética (SWI) para ARIA-H, evitando otras secuencias innecesarias. Además, sería imprescindible garantizar el acceso a RM urgente para diferenciar un evento ARIA sintomático de un ictus isquémico, dado que el uso de trombolíticos en un paciente con ARIA podría ser fatal^{9,10,17,23}.

Manejo clínico: suspensión, reintroducción y el paciente informado

El manejo de las ARIA se basa en algoritmos de decisión que cruzan la gravedad radiológica con la sintomatología clínica del paciente que sufre dicha complicación (Tablas 2 y 3).

Aunque el manejo de ambos fármacos es similar, existen algunas diferencias que manifiestan. Una de las diferencias críticas radica en el umbral de interrupción definitiva del tratamiento; el donanemab adopta una postura más estricta al prescribir la interrupción permanente inmediata ante la primera aparición de un evento de ARIA-E radiográficamente grave. En contraste, el lecanemab permite un manejo más flexible, autorizando la suspensión temporal y la posterior reanudación una vez se confirme la resolución del primer evento grave, reservando la interrupción definitiva para una segunda recurrencia de un cuadro grave. Esta disparidad en la tolerancia clínica también se observa en el manejo de los casos leves asintomáticos. Mientras que el protocolo del lecanemab indica que la administración puede continuar de forma directa en estas situaciones, el donanemab insta al médico a valorar la suspensión temporal, condicionando la continuidad a una evaluación rigurosa de la estabilidad clínica y radiológica. Finalmente, en lo que respecta al tratamiento de soporte, la ficha técnica del donanemab es la única que menciona explícitamente

el uso de corticosteroides como una opción terapéutica para el manejo de ARIA-E, aunque subraya que su eficacia clínica aún no ha sido formalmente establecida.

Finalmente, la gestión de expectativas y la seguridad clínica pasan por un proceso de consentimiento informado robusto. No se trata de un trámite burocrático, sino de una educación sanitaria activa. La EMA advierte que el paciente debe ser portador de una «tarjeta de alerta del paciente» que indique a cualquier médico de urgencias sobre su tratamiento, así como la contraindicación de la administración de trombolíticos o anticoagulantes sin una valoración detallada previa. Asimismo, el consejo genético previo a la prueba de ApoE es mandatorio, debiendo explicar las implicaciones no solo para la elegibilidad del tratamiento, sino para el riesgo de sus descendientes. En definitiva, la seguridad de estas terapias no reside solo en el fármaco, sino en la solidez de la estructura asistencial que lo rodea y que es clave para que el programa tenga éxito^{11,13,17}.

Implementación y sostenibilidad en España

Tras la evaluación de la EMA que ha recomendado la autorización de comercialización de lecanemab y donanemab para una población restringida, el foco se desplaza ahora hacia la sostenibilidad financiera. Es previsible que la autorización nacional venga acompañada de protocolos farmacoclinicos que limiten la prescripción a centros de referencia siguiendo modelos de acceso controlado para garantizar la seguridad del paciente y la viabilidad del sistema^{7,13}.

El debate económico no debe centrarse exclusivamente en el precio de adquisición del fármaco. La implementación de estas terapias conlleva una carga de costes indirectos o estructurales que podría superar al coste farmacológico directo. Como señalan Matias-Guiu et al.⁵, la absorción de estas terapias exige una inversión en recursos humanos y técnicos como la contratación de enfermería, aumento de los puestos para la administración intravenosa en hospitales de día, ampliación de las plantillas de neurólogos y neuropsicólogos, y, de forma crítica, el coste derivado de la realización de las RM de seguridad. A esto se suma el coste de los biomarcadores (PET o LCR) y el genotipado ApoE, imprescindibles para la elegibilidad. Sin una inyección presupuestaria específica que contemple estos costes ocultos, la prescripción del fármaco será inviable en la práctica real, independientemente de su aprobación administrativa^{4,9}.

La heterogeneidad del SNS, con 17 servicios de salud autonómicos, plantea un riesgo tangible de inequidad.

Tabla 2. Manejo comparativo de ARIA-E (edema/efusión)

Gravedad radiológica	Gravedad clínica	Manejo lecanemab	Manejo donanemab
Leve (< 5 cm)	Asintomático	Puede continuar la administración	Valorar suspender temporalmente según imagen y clínica
Moderada (5-10 cm)	Asintomático	Suspender temporalmente	Suspender temporalmente
Grave (> 10 cm)	Asintomático	Suspender temporalmente	<i>Interrumpir permanentemente</i>
Leve/moderada	Sintomático	Suspender temporalmente	Suspender temporalmente
Grave	Sintomático	<i>Suspender temporalmente, pero interrumpir si es la 2ª vez</i>	<i>Interrumpir permanentemente</i>

Tabla resumen del manejo de las ARIA-E durante el tratamiento con lecanemab o donanemab según ficha técnica. Las ARIA-E se monitorizan mediante la secuencia RM-FLAIR para observar el edema cerebral o efusiones en los surcos.
 ARIA-E: *Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema* o Anomalías de Imagen Relacionadas con el Amiloide-Edema o Efusión; RM: resonancia magnética; FLAIR: *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*.

Tabla 3. Manejo comparativo de ARIA-H (microhemorragias y siderosis)

Gravedad radiológica	Gravedad clínica	Manejo lecanemab	Manejo donanemab
Leve (≤ 4 microH)	Asintomático	Puede continuar la administración	Valorar suspender temporalmente
Moderada (5 a 9 microH)	Asintomático	Suspender temporalmente	Suspender temporalmente
Grave (≥ 10 microH)	Asintomático	<i>Interrumpir permanentemente</i>	<i>Interrumpir permanentemente</i>
Leve/moderada	Sintomático	Suspender temporalmente	Suspender temporalmente
Grave	Sintomático	<i>Interrumpir permanentemente</i>	<i>Interrumpir permanentemente</i>
Hemorragia > 1 cm	Cualquier situación	<i>Interrumpir permanentemente</i>	<i>Interrumpir permanentemente</i>

Tabla resumen del manejo de las ARIA-H durante el tratamiento con lecanemab o donanemab según ficha técnica. El manejo de las ARIA-H depende del número de nuevas microhemorragias y áreas de siderosis superficial detectadas en la nueva RM. Se monitorizan mediante la secuencia eco-gradiente T2 o imagen ponderada por susceptibilidad (SWI).
 ARIA-H: *Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Hemorrhage* o Anomalías de Imagen Relacionadas con el Amiloide-Hemorragia o depósito de hemosiderina; microH: microhemorragias; RM: resonancia magnética.

Existe el peligro de fracturar la atención a la demencia en una «España a dos velocidades»: una con acceso a grandes hospitales terciarios dotados de unidades de memoria, PET y guardias 24/7 capaces de gestionar complicaciones como ARIA; y otra, en áreas rurales u hospitales comarcales, donde la infraestructura es insuficiente para cumplir los requisitos de la ficha técnica. Para mitigar estas disparidades, es imperativo establecer redes asistenciales de tipo *hub and spoke* que garanticen que el código postal del paciente no determine su elegibilidad para un DMT^{5,7,8}.

Finalmente, nos enfrentamos a un desafío ético en la consulta. La llegada de estos fármacos ha generado unas expectativas sociales que, a menudo, no se alinean con los estrictos criterios de inclusión. Tendremos que gestionar la frustración de familias con pacientes en estadios moderados o avanzados que quedan fuera de la

indicación terapéutica, así como comunicar a pacientes asintomáticos o con deterioro leve que su perfil genético (homocigosis ApoE4) o sus comorbilidades (anticoagulación) les excluyen del tratamiento por motivos de seguridad. La selección del paciente debe regirse por la beneficencia y la no maleficencia, evitando la «medicina de la esperanza» infundada. El consentimiento informado deberá ser un proceso educativo, donde se discuta transparentemente que el objetivo es la ralentización del declive, no la curación, y se asuman riesgos graves potenciales por un beneficio clínico modesto¹¹⁻¹³.

¿Estamos preparados? La ruta de implementación de la neurología española

La incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide al arsenal terapéutico exige una transformación

profunda de la estructura asistencial de la neurología en España. No estamos ante una simple adición farmacológica, sino ante un cambio de modelo que requiere pasar de una atención fragmentada a procesos de alta integración. Para que esta transición sea exitosa y segura, debemos actuar sobre tres ejes fundamentales: la capacitación profesional, la reingeniería de los circuitos asistenciales y la generación de evidencia en vida real.

Formación: capacitación más allá de la unidad de demencia

Si bien el manejo directo de estas terapias recaerá en las unidades de memoria, la magnitud de la demanda asistencial prevista hace insostenible que el conocimiento quede confinado exclusivamente en los subespecialistas en neurología cognitiva y de la conducta. Es imperativo desplegar programas de capacitación para neurólogos generales y residentes, enfocados en la identificación precisa de candidatos y, críticamente, en la detección de complicaciones. Como señalan Matias-Guiu et al.⁵, existe un consenso del 93,75% entre los responsables de los servicios españoles sobre la necesidad de una formación específica que habilite a los neurólogos para integrarse en estas unidades o, al menos, para realizar un cribado eficaz que evite cuellos de botella en los centros de referencia. Asimismo, la formación debe extenderse a la neurorradiología para la estandarización en la lectura de ARIA y a los servicios de urgencias para el manejo de potenciales eventos agudos, evitando la iatrogenia¹⁷.

Circuitos asistenciales: el equipo multidisciplinar

La administración de estos nuevos fármacos requiere de una coordinación logística sin precedentes, similar a la observada en los códigos ictus o en la oncología médica. El neurólogo debe actuar como director de orquesta en un circuito que integre fluidamente a los siguientes colegas:

- Radiología. Para garantizar la disponibilidad de RM basales y de seguridad en tiempos estrictos⁹.
- Medicina nuclear y laboratorio. Para la confirmación de biomarcadores (PET o LCR) y el genotipado ApoE de forma ágil⁷.
- Farmacia hospitalaria. Para la preparación y gestión de los biológicos¹¹.
- Enfermería de práctica avanzada. Esta figura se perfila como una de los elementos clave del proceso. La incorporación de enfermería gestora de

casos es avalada por el 100% de los líderes de neurología en España para coordinar las infusiones, monitorizar efectos adversos y servir de enlace con el paciente⁵.

Registros de vida real: la vigilancia poscomercialización

Finalmente, la autorización regulatoria no cierra el capítulo de la evidencia científica. La EMA exige la implementación de registros de seguridad postautorización para caracterizar la incidencia de ARIA y la efectividad a largo plazo fuera del entorno controlado de los ensayos clínicos. España debe comprometerse con la creación o adaptación de bases de datos nacionales (como el registro ALZ-NET en EE.UU.) que permitan monitorizar no solo la seguridad, sino también la efectividad clínica en una población más heterogénea y con mayor comorbilidad que la de los ensayos pivotales. Solo mediante la recolección sistemática de datos en vida real podremos validar el impacto farmacoeconómico y ajustar nuestros protocolos clínicos para garantizar la sostenibilidad del sistema¹¹.

Conclusiones

La aprobación de lecanemab y donanemab marca un punto de inflexión histórico, pero no constituye la solución definitiva a la compleja biología de la EA. Como comunidad científica, debemos asumir que el futuro inmediato transita hacia una medicina personalizada, donde el perfil biológico individual (presencia de amiloide, tau, otras proteinopatías, neuroinflamación) dictará el uso de terapias combinadas capaces de abordar la multifactorialidad de la enfermedad más allá de la cascada amiloide^{1,21}. Los anticuerpos actuales son, probablemente, la «piedra angular» sobre la que se edificarán regímenes terapéuticos más potentes y seguros, posiblemente dirigidos a estadios presintomáticos^{13,23}.

Los datos de preparación de los sistemas sanitarios europeos y el análisis específico de los servicios de neurología españoles revelan una brecha significativa entre la innovación farmacológica y la capacidad asistencial instalada^{4,5}. Si bien hemos superado el nihilismo terapéutico, nos enfrentamos a cuellos de botella críticos en el diagnóstico por biomarcadores, la disponibilidad de RM y la dotación de recursos humanos especializados^{8,24}. El éxito de estas terapias en el mundo real no dependerá únicamente de su eficacia molecular, sino de nuestra agilidad para transformar los modelos de gestión clínica, integrar eficazmente la atención primaria

con la especializada y garantizar que el acceso a la innovación no genere nuevas inequidades en nuestro sistema de salud¹⁶.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

El autor ha participado en actividades docentes y consultoría de Lilly, Roche y Eisai/Biogen.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este trabajo 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

- Jessen F, Kramberger mg, Angioni D, Aarsland D, Balasa M, Bennys K, et al. Progress in the treatment of Alzheimer's disease is needed - Position Statement of European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) Investigators. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11:1212-8.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330:512-27.
- Belder CRS, Schott JM, Fox NC. Preparing for disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2023;22:782-3.
- Matias-Guiu JA, Álvarez-Sabín J, Botía E, Casado-Naranjo I, Castellanos M, Frank A, et al. Perceptions of key informant neurologists before implementing anti-amyloid drugs in the Spanish departments of neurology. *J Alzheimer's Dis. SAGE Publications;* 2024;102:207-17.
- Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging.* 2023;3:506-19.
- Benussi A, Agosta F, Alfano AR, et al. Italian intersocietal recommendations for restructuring the diagnostic-therapeutic pathway for the implementation and appropriate use of anti-amyloid monoclonal antibodies in Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2025;46:6875-94.
- Leroi I, Dolphin H, Dinh R, Foley T, Kennelly S, Kinchin I, et al. Navigating the future of Alzheimer's care in Ireland - a service model for disease-modifying therapies in small and medium-sized healthcare systems. *BMC Health Serv Res.* 2024;24:705.
- Wiest R, Radojewski P, Lieb JM, Psychogios M, Benzinger TLS, Franceschi AM, et al. Clinical practice recommendations of the Swiss Society for Neuroradiology: Neuroimaging Standards for Enrollment and Disease Monitoring in Anti-Amyloid Immunotherapies. *Neurodegener Dis.* 2025;12:1-12.
- Smith EE, Phillips NA, Feldman HH, Borrie M, Ganesh A, Henri-Bhargava A, et al. Use of lecanemab and donanemab in the Canadian healthcare system: Evidence, challenges, and areas for future research. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(3):100068.
- Rosenbloom MH, O'Donohue T, Zhou-Clark D, Mala D, Frazier A, Tarrant M, et al. A framework for the administration of anti-amyloid monoclonal antibody treatments in early-stage Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2024;38:493-505.
- Villain N, Planche V, Lilamand M, Cordonnier C, Soto-Martin M, Mollion H, et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease: appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12:100094.
- Frederiksen KS, Boada M, Dubois B, Engelborghs S, Frisoni GB, Georges J, et al. Navigating the introduction of anti-amyloid therapy in Europe: a position statement by individual members of the EADC. *Alzheimers Res Ther.* 2025;17:116.
- Eisai Presents New Data on the Continued and Expanding Benefit of LEQEMBI® (lecanemab-irmb) Maintenance Treatment in Early Alzheimer's Disease at CTAD 2025 | News Release | News Release: 2025 [Internet]. Eisai Co Ltd.; 2025 [acceso: 8 marzo 2026]. Disponible en: <https://www.eisai.com/news/2025/news202585.html>
- Lilly's Kisunla (donanemab-azbt) showed growing benefit over three years in early symptomatic Alzheimer's disease [Internet]. Lilly Press Release Arch; 2025 [acceso 8 marzo 2026]. Disponible en: <https://www.lilly.com/caring/responsibility>. Accessed March 8, 2026.
- Pérez-Martínez DA, Jary A-C, Martino G, Pesce G, Pieniazek I, Presto J, et al. Uncovering barriers to early diagnosis of Alzheimer's disease: a European perspective. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2025;11:e70178.
- Mumery CJ, Rasmussen J, Blackburn D, Coulthard E, Rhys Davies R, Dorsey R, et al. Lecanemab appropriate use recommendations for clinical practice in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* Epub 2025 Dec 13. jnnp-2025-336597.
- Ficha técnica Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, CIMA [acceso 15 feb 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251926001/FT_1251926001.html
- Ficha técnica Legembi 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, CIMA [acceso 15 feb 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241891001/FT_1241891001.html
- Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, et al. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement.* 2025;21:e70535.
- Gauthier S, Ismail Z, Goodarzi Z, Ng KP, Rosa-Neto P. Clinicians' Perspectives on How Disease Modifying Drugs for Alzheimer's Disease Impact Specialty Care. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:339-341.
- Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgrén N, Schindler SE, Smith R, Osenkoppele R, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA.* 2024;332:1245-57.
- Papaliagkas V. Anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease: progress, pitfalls, and the path ahead. *Int J Mol Sci.* 2025;26:9529.
- Mattke S, Gustavsson A, Jacobs L, et al. Estimates of current capacity for diagnosing Alzheimer's disease in Sweden and the need to expand specialist numbers. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11:155-61.

Inmunoterapia en tumores del sistema nervioso central

Immunotherapy in central nervous system tumors

Gemma Lafuente-Gómez 

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento oncológico en múltiples tumores sólidos y hematológicos, pero su impacto en tumores del sistema nervioso central (SNC) ha sido limitado. Las características biológicas de estos tumores, incluyendo baja inmunogenicidad, microambiente tumoral inmunosupresor y barrera hematoencefálica, dificultan la eficacia de las estrategias inmunoterapéuticas. En glioblastoma, el tumor primario maligno más frecuente del SNC, los inhibidores de puntos de control inmunitario no han demostrado beneficio en supervivencia en ensayos fase III (CheckMate-498, CheckMate-548, CheckMate-143, NRG BN007). La administración neoadyuvante de anti-PD-1 mostró inicialmente señales prometedoras, aunque estudios recientes no confirmaron estos hallazgos. Las terapias CAR-T dirigidas contra IL-13R α 2, EGFRvIII y HER2 han demostrado seguridad y respuestas radiográficas transitorias, limitadas por escape antigénico y heterogeneidad tumoral. Las vacunas terapéuticas, incluyendo DCVax-L y vacunas personalizadas de neoantígenos, han mostrado señales de actividad biológica sin beneficio definitivo en fase III. Los virus oncolíticos como G47 Δ (aprobado condicionalmente en Japón) y PVSRIPO han demostrado supervivencias prolongadas en subgrupos de pacientes. En gliomas IDH-mutados, la inmunosupresión mediada por 2-hidroxiglutarato limita la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario, aunque vacunas dirigidas contra IDH1-R132H han mostrado inmunogenicidad del 89%. En linfoma cerebral primario, las CAR-T anti-CD19 alcanzan tasas de respuesta completa del 56%. En meduloblastoma y ependimoma, la investigación permanece en fases preclínicas. El futuro requiere estrategias combinadas, selección de pacientes mediante biomarcadores moleculares e inmunológicos, y enfoques innovadores de administración para superar las barreras actuales y transformar los avances experimentales en beneficios clínicos significativos.

Palabras clave: Tumores del sistema nervioso central. Inmunoterapia. Inhibidores de puntos de control inmunitario. Células CAR-T. Virus oncolíticos. Vacunas terapéuticas.

Abstract

Immunotherapy has revolutionized cancer treatment across multiple solid and hematological malignancies, yet its impact on central nervous system (CNS) tumors remains limited. The biological characteristics of these tumors, including low immunogenicity, highly immunosuppressive tumor microenvironment, and blood-brain barrier, hinder the efficacy of immunotherapeutic strategies. In glioblastoma, the most common malignant primary CNS tumor, immune checkpoint inhibitors have failed to demonstrate survival benefit in phase III trials (CheckMate-498, CheckMate-548, CheckMate-143, NRG BN007). Neoadjuvant anti-PD-1 administration initially showed promising signals, though recent studies did not confirm these findings. CAR-T therapies targeting IL-13R α 2, EGFRvIII, and HER2 have demonstrated safety and transient radiographic responses, limited by antigenic escape and tumor heterogeneity. Therapeutic vaccines, including DCVax-L and personalized neoantigen vaccines, have shown signals of biological activity without definitive phase III benefit. Oncolytic viruses such as G47 Δ (conditionally approved in Japan) and PVSRIPO have demonstrated prolonged survival in patient subsets. In IDH-mutant gliomas,

Correspondencia:

Gemma Lafuente-Gómez

E-mail: gemma.lafuentegomez@hotmail.com

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2026

Fecha de aceptación: 24-03-2026

DOI: 10.24875/KRANION.M26000125

Disponible en internet: 12-06-2026

Kranion. 2026;21(1):13-23

www.kranion.es

2-hydroxyglutarate-mediated immunosuppression limits checkpoint inhibitor efficacy, although vaccines targeting IDH1-R132H have shown 89% immunogenicity. In primary CNS lymphoma, anti-CD19 CAR-T cells achieve 56% complete response rates. In medulloblastoma and ependymoma, research remains in preclinical phases. The future requires combinatorial strategies, patient selection through molecular and immunological biomarkers, and innovative delivery approaches to overcome current barriers and translate experimental advances into meaningful clinical benefits for patients with CNS malignancies.

Keywords: Central nervous system tumors. Immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors. CAR-T cells. Oncolytic viruses. Therapeutic vaccines.

Introducción

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento de múltiples tumores sólidos y hematológicos en las últimas décadas, logrando mejoras sustanciales en supervivencia y control tumoral en diferentes neoplasias¹.

En los tumores del sistema nervioso central (SNC), sin embargo, los avances han sido más limitados. Diversos factores contribuyen a esta situación, entre ellos las particularidades biológicas de las células tumorales, las características del microambiente tumoral cerebral y las barreras anatómicas propias del SNC, como la barrera hematoencefálica. Estos elementos condicionan tanto la penetración de los tratamientos como la interacción entre el sistema inmunitario y el tumor, lo que dificulta el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas eficaces^{2,3}.

Tipos de tumores

Los tumores primarios del SNC constituyen un grupo heterogéneo. Según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021 de Tumores del Sistema Nervioso Central, existen más de 100 tipos y subtipos diferentes de tumores primarios del SNC, con más de 40 tipos y subtipos definidos por características moleculares específicas⁴.

Desde el punto de vista epidemiológico, los tumores malignos más frecuentes son los gliomas difusos, entre los cuales el glioblastoma representa aproximadamente la mitad de los casos. Dada su elevada incidencia y su comportamiento clínico particularmente agresivo, el glioblastoma ha sido el principal foco de investigación en el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas^{5,6}.

Esta revisión se centra fundamentalmente en los tumores gliales, tanto de alto grado (principalmente el glioblastoma) como de bajo grado, así como en algunos otros tumores primarios del SNC en los que se están explorando estrategias inmunoterapéuticas.

Fundamentos de la inmunoterapia

La inmunoterapia en oncología engloba un conjunto de estrategias terapéuticas diseñadas para potenciar o

restaurar la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y eliminar células tumorales. Estas aproximaciones buscan activar tanto la inmunidad innata como la adaptativa mediante distintos mecanismos⁷. Se incluyen varios tipos: inhibidores de punto de control, vacunas terapéuticas, terapia celular, anticuerpos monoclonales y virus oncolíticos².

INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas reguladoras negativas del sistema inmunitario, como CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIGIT, TIM-3, VISTA o IDO1. Estas moléculas actúan fisiológicamente como mecanismos de regulación que limitan la activación de los linfocitos T y previenen el desarrollo de autoinmunidad. Sin embargo, muchos tumores explotan estos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. El bloqueo de estos puntos de control permite restaurar la actividad citotóxica de los linfocitos T frente a las células tumorales^{8,9}.

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Las vacunas terapéuticas frente al cáncer consisten en la administración de antígenos tumorales con el objetivo de inducir o potenciar una respuesta inmunitaria específica frente a células tumorales ya presentes en el organismo. A diferencia de las vacunas profilácticas, estas estrategias buscan activar linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ capaces de reconocer y eliminar células que expresan antígenos asociados o específicos del tumor, incluidos neoantígenos derivados de mutaciones tumorales¹⁰⁻¹².

TERAPIA CELULAR

La terapia celular adoptiva consiste en la administración de células inmunitarias seleccionadas o modificadas para reconocer y destruir células tumorales¹³. Entre las principales estrategias se incluyen:

- Células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T): linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor sintético capaz

de reconocer antígenos específicos en la superficie de las células tumorales¹³.

- Linfocitos infiltrantes de tumor (TIL): células T obtenidas del propio tumor del paciente, expandidas *ex vivo* y posteriormente reinfundidas¹⁴.
- Células T con receptor de antígeno específico (TCR-T): linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de célula T que reconoce péptidos tumorales presentados por moléculas HLA. A diferencia de las terapias CAR-T, los TCR-T permiten reconocer antígenos derivados de proteínas intracelulares¹⁵.

Otras estrategias en investigación incluyen células CAR-NK, células T $\gamma\delta$ modificadas y células *natural killer* T (NKT)¹⁶.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales utilizados en oncología son proteínas diseñadas para reconocer antígenos específicos expresados por células tumorales o por componentes del microambiente tumoral. Su efecto terapéutico puede ser directo, bloqueando señales de proliferación o supervivencia tumoral, o indirecto, activando mecanismos inmunológicos como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o la fagocitosis mediada por anticuerpos^{17,18}.

Dentro de este grupo destacan los anticuerpos biespecíficos de enlace de células T (BiTEs), moléculas diseñadas con dos dominios de unión: uno dirigido a un antígeno tumoral y otro dirigido a CD3 en los linfocitos T. Esta estructura permite reclutar y activar células T citotóxicas directamente contra las células tumorales^{19,20}.

De este tipo de anticuerpos se hablará en los diferentes apartados cuando se combinen con otras terapias como ICI o CAR-T.

VIRUS ONCOLÍTICOS

Los virus oncolíticos son virus naturales o modificados genéticamente capaces de infectar selectivamente células tumorales y provocar su destrucción. Su efecto antitumoral se basa en dos mecanismos principales: la lisis directa de células tumorales tras la replicación viral y la activación de una respuesta inmunitaria antitumoral secundaria^{21,22}.

Microambiente tumoral

El microambiente tumoral desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria frente

al cáncer y condiciona en gran medida la eficacia de las estrategias inmunoterapéuticas. Este microambiente está compuesto por células inmunitarias, fibroblastos, células endoteliales, matriz extracelular y múltiples factores solubles. En muchos tumores, incluidos los primarios de SNC, el microambiente tumoral favorece la evasión inmunitaria mediante diferentes mecanismos, como la expansión de poblaciones inmunosupresoras (por ejemplo, células T reguladoras), la expresión de moléculas de punto de control inmunitario como PD-L1 o la alteración metabólica del entorno tumoral^{23,24}.

Por ello, muchas estrategias terapéuticas actuales buscan no solo activar el sistema inmunitario, sino también remodelar el microambiente tumoral para favorecer una respuesta antitumoral eficaz^{25,26}.

A continuación, se revisan las principales estrategias inmunoterapéuticas que se están investigando en los tumores primarios cerebrales.

Inmunoterapia en tumores gliales IDH *wild-type*

Los tumores del SNC presentan características inmunológicas particulares que dificultan el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas eficaces. La presencia de la barrera hematoencefálica, junto con un microambiente tumoral altamente inmunosupresor y una baja carga mutacional en comparación con otros tumores sólidos, contribuye a que muchos gliomas se comporten como tumores inmunológicamente «fríos». Estas características limitan la infiltración y activación de linfocitos T y favorecen mecanismos de evasión inmunitaria^{27,28}.

El glioblastoma, al ser el tumor primario maligno más frecuente y agresivo del SNC, ha sido el principal foco de investigación en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas contra tumores gliales^{29,30}. No obstante, dados los cambios en las clasificaciones por la biología molecular en 2021, hay estudios previos a esta fecha en los que se incluyen pacientes IDH mutados (antiguos glioblastomas IDH mutados que actualmente no se consideran glioblastomas).

Inhibidores de puntos de control inmunitario

La mayoría de los estudios están dirigidos a glioblastoma. Los resultados de los ensayos clínicos han sido hasta ahora modestos, probablemente debido a la baja inmunogenicidad del tumor y a la presencia de múltiples mecanismos de escape inmunitario³¹.

Un metaanálisis de 2026 que incluyó 12 ensayos de ICI (2.130 pacientes) confirmó que no hubo beneficio significativo en supervivencia global³².

ANTI-PD-1

Tres ensayos clínicos fase III han evaluado el papel del nivolumab en glioblastoma: CheckMate-498, CheckMate-548 y CheckMate-143, sin demostrar beneficio en supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión.

En el ensayo CheckMate-498, realizado en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico con promotor MGMT no metilado, la combinación de nivolumab y radioterapia no mostró beneficio frente al tratamiento estándar con temozolomida y radioterapia (mediana de supervivencia global de 13,4 frente a 14,9 meses)³³.

En el ensayo CheckMate-548, que incluyó pacientes con promotor MGMT metilado, la adición de nivolumab a radioterapia y temozolomida tampoco mejoró la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión (mediana de supervivencia global de 28,9 frente a 32,1 meses y supervivencia libre de progresión de 10,6 frente a 10,3 meses)³⁴.

Por su parte, el ensayo CheckMate-143, realizado en glioblastoma recurrente, comparó nivolumab con bevacizumab y tampoco demostró superioridad del tratamiento inmunoterapéutico (supervivencia global de 9,8 frente a 10,0 meses)³⁵.

El pembrolizumab se ha evaluado tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab en glioblastoma recurrente, mostrando resultados limitados en ensayos fase I y II³⁶⁻³⁸. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la administración neoadyuvante de inhibidores de PD-1 podría inducir una mayor activación inmunitaria intratumoral que su administración únicamente adyuvante (mediana supervivencia global 13,7 vs. 7,5 meses)³⁹. En estos estudios se observó mayor infiltración de linfocitos T, incremento en la expresión de genes relacionados con interferón- γ y mayor diversidad clonal del receptor de células T⁴⁰.

ANTI-PD-L1

Los anticuerpos dirigidos contra PD-L1, como durvalumab^{41,42}, atezolizumab⁴³ y avelumab⁴⁴, han mostrado perfiles de seguridad aceptables en estudios tempranos en glioblastoma, pero hasta el momento no han demostrado mejoras consistentes en supervivencia.

Un metaanálisis Cochrane de 2025 que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados (1.953 pacientes) concluyó que los inhibidores anti-PD-1 y PDL 1 probablemente

no tienen beneficio en glioblastoma, tanto en enfermedad recurrente como recién diagnosticada⁴⁵.

ANTI-CTLA-4

El ipilimumab ha sido evaluado en combinación con temozolomida vs. temozolomida sola en un ensayo clínico fase II (estudio Ipi-Glio), sin demostrar beneficio clínico significativo respecto al tratamiento estándar (mediana de supervivencia global de 22,7 frente a 26,4 meses)⁴⁶.

OTROS ICI

Dada la limitada eficacia de los ICI clásicos, se están evaluando nuevas dianas: LAG-3 (relatlimab/BMS-986016 solo o en combinación con nivolumab), TIM-3 (sabatolimab), TIGIT (domvanalimab con antiPD-1 zimberelimab, NCT04656535) e IDO1 (BMS-986205 combinado con radioterapia y temozolomida, NCT04047706; e indoximod combinado con radioterapia y temozolomida, NCT02052648)⁴⁷.

COMBINACIONES DE ICI

Publicado en 2025, el ensayo fase II/III NRG Oncology BN007 (ipilimumab + nivolumab vs. temozolomida en glioblastoma recién diagnosticado MGMT no metilado) se cerró prematuramente tras demostrar que la inmunoterapia dual no mejoró la supervivencia libre de progresión comparado con temozolomida, sin proceder a la fase III⁴⁸.

En el ensayo fase I NRG-BN002 se objetivó seguridad de la combinación de nivolumab + ipilimumab tras la quimiorradioterapia estándar. El ensayo fase II/III BN007 finalmente no demostró beneficio clínico significativo⁴⁹.

En el estudio fase I Glitipni, la administración intracerebral e intracavitaria de ipilimumab y nivolumab demostró ser factible y segura en pacientes con glioma de alto grado recurrente^{50,51}. Por otro lado, el estudio NEO-GLITIPNI mostró que, aunque la fase neoadyuvante fue segura, la progresión tumoral precoz limitó la aplicabilidad del protocolo, lo que ha llevado a modificar la duración de la fase neoadyuvante (de 4 semanas a 2 semanas)⁵².

Terapia celular

LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TIL)

Un primer estudio piloto en 1999 con TIL e I12 en gliomas de alto grado mostró eficacia limitada⁵³. Actualmente existen varios ensayos clínicos fase I en marcha (NCT05333588 y NCT04943913) que evalúan la seguridad de esta estrategia en pacientes con glioblastoma.

Una aproximación más reciente consiste en el uso de TIL modificados para secretar anticuerpos anti-PD-1 (PD1-TILs), lo que podría potenciar su actividad antitumoral. Los resultados preliminares sugieren una mayor eficacia antitumoral en comparación con los TIL convencionales⁵⁴.

TERAPIA CAR-T

Las terapias con células CAR-T se han desarrollado frente a diferentes antígenos expresados en glioblastoma.

Uno de los antígenos más estudiados es el IL-13R α 2, que se expresa aproximadamente en el 75% de los glioblastomas⁵⁵. Los ensayos clínicos realizados han mostrado varios aspectos relevantes: la administración loco-regional (intratumoral o intraventricular) parece ser más eficaz que la administración intravenosa, las respuestas observadas suelen ser parciales y transitorias, y la recurrencia tumoral es frecuente. Además, se están desarrollando CAR-T resistentes a corticosteroides, dada la necesidad frecuente de estos fármacos para el control del edema cerebral⁵⁶⁻⁶⁰.

Otro antígeno ampliamente estudiado es EGFRvIII. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta el momento no han demostrado un beneficio claro en supervivencia, probablemente debido al escape antigénico y a la pérdida de expresión de EGFRvIII tras el tratamiento⁶¹.

Para superar estas limitaciones se están desarrollando CAR-T de segunda generación, como CARv3-TEAM-E, que además secreta una molécula de anticuerpo activador de linfocitos T (TEAM, un anticuerpo biespecífico). La administración intraventricular se mostró segura y la regresión tumoral a nivel radiológico fue notable, sin embargo en dos de los tres pacientes la respuesta antitumoral fue transitoria⁶².

Vacunas terapéuticas

Hasta el momento no existe ninguna vacuna terapéutica que haya demostrado beneficio clínico robusto en ensayos fase III en glioblastoma. Sin embargo, se han evaluado múltiples estrategias vacunales en ensayos clínicos.

VACUNAS PEPTÍDICAS

Las vacunas peptídicas utilizan péptidos sintéticos que imitan epítomos de antígenos específicos de tumor o asociados al tumor para inducir o potenciar respuestas de linfocitos T. Tras su administración, son procesadas por células presentadoras de antígeno y requieren adyuvantes inmunitarios para generar una activación robusta,

dado que no estimulan directamente la inmunidad innata^{63,64}. Entre las vacunas más estudiadas están:

- Rindopepimut (CDX-110), dirigida contra la mutación EGFRvIII. En ensayos clínicos fase III no demostró beneficio en supervivencia en comparación con el tratamiento estándar⁶⁵.
- SurVaxM, dirigida contra survivina. En estudios fase II combinada con temozolomida mostró resultados prometedores, con una supervivencia global de 25,9 meses⁶⁶. Actualmente se encuentra en evaluación en un ensayo fase IIb⁶⁷.
- IMA950, que en combinación con GM-CSF mostró una supervivencia global de aproximadamente 19 meses en ensayo fase I/II en pacientes con astrocitoma de alto grado⁶⁸ y se encuentra en evaluación en combinación con pembrolizumab en pacientes con glioblastoma recurrente⁶⁹.
- HSPPC-96, que en un ensayo fase II mostró una supervivencia global de 9,9 meses⁷⁰.

Las vacunas personalizadas basadas en neoantígenos representan una estrategia emergente. Se realiza un diseño individual según las mutaciones específicas de cada paciente. Ensayos como GAPVAC⁷¹ y NEOVAX⁷² han demostrado que estas vacunas pueden inducir respuestas inmunitarias específicas y supervivencias prolongadas en algunos pacientes. En un ensayo fase III no mostraron beneficio significativo en glioblastoma recurrente⁷³.

VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las vacunas basadas en células dendríticas aprovechan la capacidad de estas células presentadoras de antígeno para activar linfocitos T específicos frente a antígenos tumorales. Se generan a partir de células autólogas del paciente, que se cargan *ex vivo* con lisado tumoral, péptidos o ARN tumoral y posteriormente se reinfunden^{74,75}.

La vacuna DCVax-L en un ensayo fase III frente a placebo mostró una mediana de supervivencia global de 19,3 meses en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico y de 13,2 meses en glioblastoma recurrente en comparación con controles externos. El uso de controles externos y no un grupo control aleatorizado, lo que ha generado debate sobre la magnitud real del beneficio⁷⁶.

Otras vacunas, como ICT-107, han mostrado mejoras modestas en supervivencia libre de progresión sin impacto en supervivencia global⁷⁷. Las vacunas CMV-DC han demostrado activación robusta de linfocitos CD8+ específicos^{78,79}.

VACUNAS DE ADN Y ARN

Las vacunas basadas en ADN o ARN utilizan material genético que codifica antígenos tumorales o neoantígenos personalizados, permitiendo que las propias células del paciente expresen el antígeno y desencadenen una respuesta inmunitaria. Disponemos de resultados preliminares de estudios fase I en vacunas de ADN (NCT02718443)⁴⁷.

Se están estudiando en combinación con otras inmunoterapias, como en el estudio INO-5401 (codifica tres antígenos tumorales: hTERT, WT-1 y PSMA) + INO-9012 (codifica IL2) + cemiplimab (NCT03491683)⁸⁰.

Respecto a las vacunas ARN, solo se ha realizado en ensayos clínicos en fase I con la vacuna CureVac⁸¹ y RNA-LPA (nanopartículas lipídicas con ARN tumoral) que combina ARNm tumoral específico con ARNm codifica pp65 y agregados de partículas lipídicas⁸² de los que aún no disponemos de resultados.

Vacunas con vectores virales

Las vacunas basadas en vectores virales emplean virus modificados para transportar genes que codifican antígenos tumorales, combinando la inmunogenicidad viral con la expresión de antígenos tumorales⁸³. La vacuna VBI-1901 (citomegalovirus) ha mostrado resultados preliminares prometedores en glioblastoma recurrente, con mediana de supervivencia global de 12.9 meses^{84,85}.

Virus oncolíticos

Entre los virus más estudiados se encuentran los derivados del virus herpes simple tipo 1, como HSV-1716⁸⁶, G207⁸⁷ y G47Δ⁸⁸, que han mostrado perfiles de seguridad favorables en ensayos clínicos. G47Δ recibió la aprobación condicional y limitada en el tiempo en Japón para tratamiento del glioma maligno recurrente⁸⁹, lo que representa uno de los primeros ejemplos de aprobación regulatoria de un virus oncolítico para tumores del SNC.

El virus PVSRIPO, un poliovirus/rinovirus quimérico no patógeno administrado por vía intratumoral, ha mostrado en estudios fase I una tasa de supervivencia global del 21% a 24 y 36 meses, significativamente superior al 4% observado en controles históricos a 36 meses. Esta «meseta» de supervivencia a largo plazo, con pacientes vivos más de 70 meses postinfusión, representa uno de los hallazgos más prometedores en viroterapia oncolítica para glioblastoma recurrente⁹⁰. Se está estudiando en un ensayo fase II (LUMINOS-101, NCT04479241) su combinación con pembrolizumab⁹¹.

Entre los adenovirus oncolíticos destaca DNX-2401, que ha demostrado seguridad y señales de beneficio clínico en estudios fase I⁹². Otros vectores adenovirales, como CRAd-S-pk7, administrados mediante células madre neurales, han mostrado resultados prometedores en ensayos fase I⁹³.

Además, algunos virus pueden modificarse para actuar como vectores de genes terapéuticos, como IL-12, el transgén quimérico Fas o la timidina cinasa del virus herpes simple (HSV-TK). En este contexto, AdV-tk mostró prolongación de la supervivencia (12,9 vs. 8,6 meses) en un ensayo fase III frente al tratamiento estándar⁹⁴.

A pesar de los importantes avances en el desarrollo de múltiples estrategias inmunoterapéuticas para los gliomas de alto grado, los resultados clínicos obtenidos hasta el momento siguen siendo limitados. La combinación de diferentes modalidades de inmunoterapia, junto con tratamientos estándar y una mejor selección de pacientes basada en biomarcadores moleculares, podría ser clave para mejorar la eficacia de estas estrategias en el futuro.

Inmunoterapia en tumores gliales IDH mutados

Estos tumores presentan características biológicas y moleculares distintas a las de los glioblastomas. Las mutaciones en IDH1/IDH2 producen el oncometabolito D-2-hidroxiglutarato (2-HG), que inhibe la activación del complemento y ejerce efectos directos sobre las células T, disminuyendo su migración, proliferación y producción de citocinas, lo que contribuye a la evasión inmunitaria de estos tumores⁹⁵⁻⁹⁷.

En los estudios generalmente se mezclan pacientes con astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo y alto grado, lo que hace difícil extraer resultados particulares de un subtipo específico.

Diversos enfoques inmunoterapéuticos están siendo investigados en este grupo de tumores, aunque la mayoría de los datos disponibles proceden de estudios preclínicos o ensayos clínicos en fases tempranas.

Inhibidores de punto de control

La mutación en IDH se asocia con una expresión reducida de moléculas de puntos de control inmunitario, incluyendo PD-1, CTLA-4, LAG3 e IDO1⁹⁵, lo que puede limitar la eficacia de los ICI⁹⁸.

Dentro de los gliomas IDH mutados, los astrocitomas parecen mostrar una mayor sensibilidad relativa a los ICI en comparación con los oligodendrogliomas,

probablemente debido a la menor expresión de PD-L1 y a un mayor grado de exclusión de linfocitos T en estos últimos⁹⁹.

Uno de los estudios más relevantes es un ensayo clínico fase II con nivolumab que mostró una eficacia clínica limitada. En él había pacientes con tumores gliales IDH mutados grados 2, 3 y 4; el 45% de los oligodendrogliomas eran de bajo grado (grado 2) y el 32% de los astrocitomas eran de bajo grado. La tasa de respuesta objetiva fue baja (aproximadamente del 9%), con un pequeño número de pacientes que alcanzaron respuestas parciales o completas. No obstante, algunos pacientes presentaron respuestas prolongadas, superiores a 20 meses, uno de ellos tenía un astrocitoma de bajo grado¹⁰⁰.

En pacientes fenotipo hipermutados, la respuesta a nivolumab podría ser mayor, aunque los datos disponibles son aún preliminares y será necesario esperar a los resultados completos (ensayo NCT03718767)¹⁰¹.

REVOLUMAB fue el primer ensayo fase II que incluía exclusivamente gliomas IDH-mutantes recurrentes de alto grado. El estudio no alcanzó su objetivo primario de tasa de supervivencia libre de progresión a 24 semanas del 50%, logrando solo 28.2%¹⁰².

Terapia celular

Hasta el momento no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar terapias CAR-T en tumores gliales IDH mutados¹⁰³.

Vacunas terapéuticas

La mayoría de los estudios disponibles se encuentran en fases tempranas de investigación, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones firmes sobre su eficacia clínica^{104,105}.

TUMORES DE BAJO GRADO

En 2015 se publicaron los resultados del primer estudio de vacunación diseñado específicamente para tumores gliales de bajo grado. En este ensayo fase I se emplearon epítomos derivados de antígenos asociados a glioma junto con el adyuvante poliinosínico-policitidílico estabilizado (poly-ICLC). Los pacientes sin tratamiento previo presentaron respuestas inmunitarias de linfocitos T significativamente más intensas frente a la vacuna que aquellos que habían recibido tratamientos previos¹⁰⁶.

Más recientemente, en 2022 se realizó un ensayo aleatorizado que evaluó la vacunación neoadyuvante con un lisado derivado de una línea alogénica de células madre

de glioblastoma (GBM6-AD) combinado con poly-ICLC en pacientes con gliomas de bajo grado. La vacuna fue bien tolerada y se asoció con activación de clones de linfocitos T CD8+, algunos de los cuales pudieron detectarse posteriormente en el microambiente tumoral¹⁰⁷.

En la actualidad se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico fase II (NCT02358187) que evalúa una vacuna peptídica basada en antígenos asociados a glioma combinada con toxoide tetánico y poly-ICLC en niños HLA-A2 positivos con gliomas de bajo grado irreseccables.

TUMORES DE ALTO GRADO

Un ensayo clínico fase I realizado en pacientes con astrocitomas grado 3 y 4 IDH1(R132H) demostró que una vacuna dirigida contra esta mutación es capaz de inducir respuestas inmunitarias específicas en más del 90% de los pacientes, con un perfil de toxicidad favorable¹⁰⁸.

Por último, en un estudio observacional publicado en 2025 se evaluaron vacunas peptídicas personalizadas en 52 pacientes con gliomas IDH1-mutantes (grados 2, 3 y 4) en contexto de nuevo diagnóstico y recurrencia, y se objetivó una inmunogenicidad contra la mutación IDH1 del 89%¹⁰⁹.

Virus oncolíticos

No existen estudios específicos en tumores gliales con mutación IDH¹¹⁰.

Linfoma cerebral primario

Los ICI representan una estrategia potencialmente prometedora en el linfoma cerebral primario (PCNSL), en parte debido a las alteraciones frecuentes en el locus 9p24.1, que incluyen amplificación de PD-L1 y PD-L2, así como a la elevada expresión de ligandos de *checkpoint* en el microambiente tumoral¹¹¹. En este contexto, estudios iniciales con nivolumab han mostrado respuestas clínicas relevantes en pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, aunque en series pequeñas¹¹². Asimismo, combinaciones terapéuticas como ibrutinib más nivolumab han mostrado tasas de respuesta elevadas en ensayos fase II, con respuestas completas en aproximadamente la mitad de los pacientes y supervivencia global de 21 meses¹¹³.

La terapia CAR-T anti-CD19 ha emergido como una de las estrategias más prometedoras para pacientes con PCNSL recurrente o refractario. Aunque inicialmente estos pacientes fueron excluidos de los ensayos pivotaes

por el riesgo de neurotoxicidad, estudios posteriores disponibles muestran una tasa de respuesta completa aproximada del 56% en PCNSL, con perfiles de toxicidad comparables a los observados en linfomas sistémicos¹¹⁴.

En contraste, otras estrategias inmunoterapéuticas han sido poco exploradas en esta enfermedad. Hasta la fecha no existen ensayos clínicos publicados que evalúen virus oncolíticos ni vacunas terapéuticas específicamente en PCNSL^{3,115}.

Meduloblastoma

Múltiples estudios demuestran que los meduloblastomas presentan expresión baja o ausente de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, lo que explica parcialmente la falta de respuesta a ICI convencionales^{116,117}. Se han identificado CD24 y CD276 (B7-H3) como dianas alternativas prometedoras¹¹⁶.

Las células CAR-T dirigidas contra HER2, EPHA2 e IL13R α 2 han demostrado eficacia con administración intratecal en modelos preclínicos de meduloblastoma metastásico¹¹⁸.

Virus oncolíticos, vacunas tumorales y células NK están siendo investigados en ensayos clínicos en fases tempranas^{119,120}.

Ependimoma

Actualmente no existe ningún tratamiento de inmunoterapia aprobado para ependimoma. Respecto a la terapia con ICI, solo se han realizado estudios con el algoritmo TIDE (*tumor immune dysfunction and exclusion*) para conocer datos sobre si pudiera ser útil este tipo de fármacos en el tratamiento de los ependimomas. El algoritmo TIDE es una herramienta computacional desarrollada para predecir qué pacientes responderán a ICI analizando los perfiles de expresión génica del tumor. Una puntuación baja supone una mayor probabilidad de responder a ICI y viceversa¹²¹. Con base en estos estudios, se cree que ependimomas supratentoriales con fusión del gen *ZFTA* con *RELA* tendrían mejor respuesta a ICI al tener una puntuación TIDE muy baja¹²². No obstante, son necesarios ensayos clínicos para demostrar estas hipótesis.

Respecto a la terapia CAR-T, tenemos solo datos preclínicos que demostraron efectividad en modelos murinos en los que se administraron CAR-T dirigidas contra EPHA2, HER2 e IL13R α 2¹¹⁸.

Por último se están estudiando estrategias de reprogramación inmunitaria en este perfil de pacientes. El inhibidor multikinasa dasatinib (dirigido contra EPHB2/ABL1) reprogramó el microambiente inmunitario del

ependimoma, polarizando macrófagos asociados a tumor hacia fenotipo M1 y aumentando la activación de células T CD8+, logrando regresión completa en el 78% de los animales en modelos preclínicos¹²³.

Conclusiones

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento de numerosos tumores sólidos y hematológicos; sin embargo, su impacto en los tumores primarios del SNC ha sido hasta el momento más limitado. Las características biológicas propias de estos tumores, incluyendo su baja inmunogenicidad, la presencia de un microambiente tumoral altamente inmunosupresor y las barreras anatómicas como la barrera hematoencefálica y la denominada barrera sangre-tumor, dificultan la eficacia de muchas estrategias inmunoterapéuticas^{124,125}.

En el glioblastoma, que continúa siendo el tumor primario maligno más frecuente y agresivo del SNC, los ICI no han demostrado beneficios claros en supervivencia en ensayos clínicos fase III. No obstante, algunos enfoques como la administración neoadyuvante de inhibidores de PD-1 o su combinación con radioterapia y otros tratamientos están siendo investigados para intentar superar los mecanismos de resistencia inmunitaria.

Otras estrategias inmunoterapéuticas, como las vacunas terapéuticas, la terapia celular (sobre todo CAR-T) y los virus oncolíticos, han mostrado señales prometedoras en estudios tempranos, aunque la evidencia clínica definitiva sigue siendo limitada⁴⁷.

En los tumores gliales con mutación IDH el microambiente tumoral se caracteriza por inmunosupresión metabólica mediada por 2-hidroxiglutarato, lo que plantea retos en el desarrollo de inmunoterapias estrategias. Hasta ahora solo disponemos de datos en fases precoces de ensayos clínicos⁹⁶.

En otros tumores del SNC, como el linfoma cerebral primario, el meduloblastoma y el ependimoma, la evidencia disponible sobre inmunoterapia es aún más limitada. En el linfoma cerebral primario, los ICI y la terapia CAR-T anti-CD19 están emergiendo como opciones prometedoras en enfermedad recurrente o refractaria¹¹³⁻¹¹⁵. En el meduloblastoma y el ependimoma, por el contrario, la investigación en inmunoterapia se encuentra principalmente en fases preclínicas o en ensayos clínicos tempranos, centrada en la identificación de nuevas dianas inmunitarias y en la caracterización del microambiente tumoral^{120,122}.

En conjunto, el desarrollo futuro de la inmunoterapia en tumores del SNC probablemente requerirá estrategias combinadas que integren diferentes modalidades inmunoterapéuticas (ICI, vacunas, virus oncolíticos,

terapia celular) con tratamientos estándar. Una mejor selección de pacientes basada en biomarcadores moleculares (IDH, etc.) e inmunitarios (infiltración de células T, firmas de expresión génica inmunitaria) será fundamental². Una comprensión más profunda de la biología tumoral y de las interacciones entre el tumor y el sistema inmunitario será clave para transformar los avances experimentales en beneficios clínicos significativos para los pacientes^{126,127}.

Agradecimientos

A todos los trabajadores del Servicio de Neurooncología del Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer (Hospices Civils de Lyon) por introducirme en esta subespecialidad.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para este trabajo 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. La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Park J, Skålhegg BS. Combination of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 inhibitors in the treatment of cancer - a brief update. *Front Immunol.* 2025;16:1680838. doi: 10.3389/fimmu.2025.1680838
2. Mahdi J, Trivedi V, Monje M. The promise of immunotherapy for central nervous system tumours. *Nat Rev Immunol.* 2026;26(3):213-29. doi: 10.1038/s41577-025-01227-5
3. Medikonda R, Pant A, Lim M. Immunotherapy as a new therapeutic approach for brain and spinal cord tumors. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1394:73-84. doi: 10.1007/978-3-031-14732-6_5
4. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1691-704. doi: 10.1007/s13311-022-01249-0

5. Price M, Ballard CAP, Benedetti JR, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2018-2022. *Neuro Oncol.* 2025;27(Supplement_4):iv1-iv66. doi: 10.1093/neuonc/noaf194
6. van den Bent MJ, Geurts M, French PJ, Smits M, Capper D, Bromberg JEC, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2023;402(10412):1564-79. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01054-1
7. Zhang M, Liu C, Tu J, Tang M, Ashrafzadeh M, Nabavi N, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Mol Cancer.* 2025;24(1):136. doi: 10.1186/s12943-025-02305-x
8. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-5. doi: 10.1126/science.aar4060
9. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol.* 2018;29(1):71-83. doi: 10.1093/annonc/mdx686
10. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(6):360-78. doi: 10.1038/s41568-021-00346-0
11. Peng K, Zhao X, Fu YX, Liang Y. Eliciting antitumor immunity via therapeutic cancer vaccines. *Cell Mol Immunol.* 2025;22(8):840-68. doi: 10.1038/s41423-025-01316-4
12. Pao SC, Chu MT, Hung SI. Therapeutic vaccines targeting neoantigens to induce T-cell immunity against cancers. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):867. doi: 10.3390/pharmaceutics14040867
13. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review. *JAMA.* 2024;332(22):1924-35. doi: 10.1001/jama.2024.19462
14. Coukos G, Donia M, Gastman BR, Goff SL, Gros A, Harari A, et al. The science of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL): perspectives from the SITC Surgery Committee. *J Immunother Cancer.* 2025;13(11):e013420. doi: 10.1136/jitc-2025-013420
15. Baulu E, Gardet C, Chuvin N, Depil S. TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives. *Sci Adv.* 2023;9(7):eadf3700. doi: 10.1126/sciadv.adf3700
16. Hou Y, Hu S, Liu C, Chen X, Wang Y, Li Y, et al. Beyond CAR-T Cells: exploring CAR-NK, CAR-M, and CAR-γδ T strategies in solid tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2025;16:1675807. doi: 10.3389/fimmu.2025.1675807
17. Tsao LC, Force J, Hartman ZC. Mechanisms of therapeutic antitumor monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 2021;81(18):4641-51. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1109
18. Toledo-Stuardo K, Ribeiro CH, González-Herrera F, Matthies DJ, Le Roy MS, Dietz-Vargas C, et al. Therapeutic antibodies in oncology: an immunopharmacological overview. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(12):242. doi: 10.1007/s00262-024-03814
19. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer.* 2020;126(14):3192-201. doi: 10.1002/cncr.32909
20. van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet.* 2023;402(10396):142-58. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4
21. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):642-62. doi: 10.1038/nrd4663. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(9):660. doi: 10.1038/nrd.2016.178
22. Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(9):689-706. doi: 10.1038/s41573-019-0029-0
23. Sinha A, Ghosh D, Karati D. Tumor microenvironment and immunotherapy: from bench to bedside. *Med Oncol.* 2025;42(7):244. doi: 10.1007/s12032-025-02818-x
24. Jing H, Gao Y, Sun Z, Liu S. Recent advances in novel tumor immunotherapy strategies based on regulating the tumor microenvironment and immune checkpoints. *Front Immunol.* 2025;16:1529403. doi: 10.3389/fimmu.2025.1529403
25. Yu J, Fu L, Wu R, Che L, Liu G, Ran Q, et al. Immunoocytes in the tumor microenvironment: recent updates and interconnections. *Front Immunol.* 2025;16:1517959. doi: 10.3389/fimmu.2025.1517959
26. Hu MM, Zhao Y, Zhang N, Gong FY, Zhang W, Dong CS, et al. Tumor Microenvironment: Obstacles and Opportunities for T Cell-Based Tumor Immunotherapies. *Mol Cancer Res.* 2025;23(4):277-87. doi: 10.1158/1541-7786
27. Li J, Ross JL, Hambardzumyan D, Brat DJ. Immunopathology of glioblastoma. *Annu Rev Pathol.* 2026;21(1):135-62. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-042524-025950
28. Prost D, Bielle F, Ligon KL, Touat M. Mutational burden and immune recognition of gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(6):626-34. doi: 10.1097/CCO.0000000000000787
29. Jabri A, Mhannayeh A, Taftafa B, Alsharif M, Sibai D, Alsharif R, et al. Recent advances in immunotherapy for gliomas: overcoming barriers and advancing precision strategies. *Front Immunol.* 2026;16:1690464. doi: 10.3389/fimmu.2025.1690464
30. Lang X, Zhang S, Wang Y. Targeting the neuroimmune axis in glioblastoma: emerging strategies for precision immunotherapy. *Front Immunol.* 2025;16:1661327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1661327
31. Habashy KJ, Mansour R, Moussalem C, Sawaya R, Massaad MJ. Challenges in glioblastoma immunotherapy: mechanisms of resistance and therapeutic approaches to overcome them. *Br J Cancer.* 2022;127(6):976-87. doi: 10.1038/s41416-022-01864-w

32. Gómez EG, Morales MAM, San-Juan D, Romero-Valencia J, Mendez DLR, Hernandez DOL, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and mTOR inhibitors as targeted therapy for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurosurg Rev*. 2026;49(1):95. doi: 10.1007/s10143-025-04043-6
33. Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: an international randomized phase III trial. *Neuro Oncol*. 2023;25:123-34.
34. Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Raval RR, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol*. 2022;24:1935-49.
35. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs. bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:1003-10.
36. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, Simonelli M, Lopez J, Subramaniam DS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1-positive recurrent glioblastoma: results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer*. 2021;127:1620-9.
37. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1048-57.
38. de Groot J, Penas-Prado M, Alfaro-Munoz K, Hunter K, Pei BL, O'Brien B, et al. Window-of-opportunity clinical trial of pembrolizumab in patients with recurrent glioblastoma reveals predominance of immune-suppressive macrophages. *Neuro Oncol*. 2020;22:539-49.
39. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med*. 2019;25:477-86.
40. Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, Lopez-Janeiro A, Porciuncula A, Idoate MA, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med*. 2019;25:470-6.
41. Reardon DA, Kaley TJ, Dietrich J, Clarke JL, Dunn G, Lim M, et al. Phase II study to evaluate safety and efficacy of MEDI4736 (durvalumab) + radiotherapy in patients with newly diagnosed unmethylated MGMT glioblastoma (new unmeth GBM). *J Clin Oncol*. 2019;37:2032.
42. Nayak L, Standifer N, Dietrich J, Clarke JL, Dunn GP, Lim M, et al. Circulating immune cell and outcome analysis from the phase II study of PD-L1 blockade with durvalumab for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28:2567-78.
43. Lukas RV, Rodon J, Becker K, Wong ET, Shih K, Touat M, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;140:317-28.
44. Awada G, Ben Salama L, De Cremer J, Schwarze JK, Fischbuch S, Seynaeve L, et al. Axitinib plus avelumab in the treatment of recurrent glioblastoma: a stratified, open-label, single-center phase 2 clinical trial (GliAvAx). *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001146.
45. de Melo SM, Elias Nunes da Silva ME, Torloni MR, Riera R, De Cicco K, Latorraca CO, et al. Anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies for glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD012532. doi: 10.1002/14651858.CD012532.pub2
46. Brown NF, Ng SM, Brooks C, Coultts T, Holmes J, Roberts C, et al. A phase II open label, randomized study of ipilimumab with temozolomide versus temozolomide alone after surgery and chemoradiotherapy in patients with recently diagnosed glioblastoma: the Ipi-Glio trial protocol. *BMC Cancer*. 2020;20:198.
47. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cell Mol Immunol*. 2024;21(12):1354-75. doi: 10.1038/s41423-024-01226-x
48. Lassman AB, Polley MC, Iwamoto FM, Sloan AE, Wang TJC, Aldape KD, et al. Dual immune checkpoint blockade in MGMT-unmethylated newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology BN007, a randomized phase II/III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(27):3032-40. doi: 10.1200/JCO-25-00618
49. Sloan AE, Winter K, Gilbert MR, Aldape K, Choi S, Wen PY, et al. NRG-BN002: Phase I study of ipilimumab, nivolumab, and the combination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2024;26(9):1628-37. doi: 10.1093/neuonc/noae058
50. Duerinck J, Lescauwaele L, Dirven I, Del'hayé J, Stevens L, Geeraerts X, et al. Intracranial administration of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immune checkpoint-blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2024;26(12):2208-21. doi: 10.1093/neuonc/noae177
51. Duerinck J, Schwarze JK, Awada G, Tijtgat J, Vaeyens F, Bertels C, et al. Intracerebral administration of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoint blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent glioblastoma: a phase I clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002296. doi: 10.1136/jitc-2020-002296
52. Dirven I et al. A phase I clinical trial on combined (neo-)adjuvant intravenous plus intracranial administration of ipilimumab and nivolumab in recurrent glioblastoma (NEO-GLITIPINI). *J Clin Oncol*. 2025;43:2049. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2049
53. Quattrocchi KB, Miller CH, Cush S, Bernard SA, Dull ST, Smith M, et al. Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol*. 1999;45:141-57.
54. Crowther MD, Sohlh JE, Svane IM, Met Ö. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy comes of age in the era of genetic engineering. *Lancet Oncol*. 2025;26(11):e577-e585. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00434-6
55. Saikali S, Avril T, Collet B, Hamlat A, Bansard JY, Drenou B, et al. Expression of nine tumor antigens in a series of human glioblastoma multiforme: interest of EGFRvIII, IL-13Ralpha2, gp100 and TRP-2 for immunotherapy. *J Neurooncol*. 2007;81:139-48.
56. Brown CE, Badie B, Barish ME, Weng L, Ostberg JR, Chang WC, et al. Bioactivity and safety of IL13Ralpha2-redireted chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4062-72.
57. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:2561-9.
58. Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, Blanchard MS, Natri HM, Wang D, et al. Locoregional delivery of IL-13Ralpha2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2024;30:1001-12.
59. Afshari AR, Sanati M, Aminyavari S, Shakeri F, Bibak B, Keshavarzi Z, et al. Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;172:103625.
60. Brown CE, Rodriguez A, Palmer J, Ostberg JR, Naranjo A, Wagner JR, et al. Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13Ralpha2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2022;24:1318-30.
61. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaa0984.
62. Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, Leick MB, Mount CW, Balaj L, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. *N Engl J Med*. 2024;390:1290-8.
63. Zhang L, Huang Y, Lindstrom AR, Lin TY, Lam KS, Li Y. Peptide-based materials for cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2019;9:7807-25.
64. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:283.
65. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomized, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373-85.
66. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa study of SurVaxM plus adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:1453-65.
67. Ahluwalia MS, Ciesielski MJ, Reardon DA, Butowski N, Aiken R, Venur V, et al. A multicenter, randomized controlled phase 2b trial of survivin vaccine SurVaxM plus adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma (SURVIVE). *J Clin Oncol*. 2024;42:TPS2099.
68. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multipptide IMA950/poly-IcLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21:923-33.
69. Dutoit V, Marinari E, Dietrich PY, Migliorini D. Ctim-08. Combination of the ima950/poly-iclc multipptide vaccine with pembrolizumab in relapsing glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2020;22:ii34.
70. Bloch O, Crane CA, Fuks Y, Kaur R, Aghi MK, Berger MS, et al. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, singlearm trial. *Neuro Oncol*. 2014;16:274-9.
71. Hiif N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, Bukur V, Stevanovic S, Gouttefangeas C, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature*. 2019;565:240-5.
72. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T-cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*. 2019;565:234-9.
73. Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T, Kanamori M, et al. A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2019;21:348-59.
74. Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*. 2017;27:74-95.
75. Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019;10:5408.
76. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*. 2023;9:112-21.
77. Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, Phuphanich S, Aiken RD, Landolfi JC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5799-807.
78. Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-Perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination. *Cancer Res*. 2017;23:1898-909.
79. Batich KA, Mitchell DA, Healy P, Herndon JE 2nd, Sampson JH. Once, twice, three times a finding: reproducibility of dendritic cell vaccine trials targeting cytomegalovirus in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26:5297-303.
80. Hosseinalizadeh H, Rahmati M, Ebrahimi A, O'Connor RS. Current status and challenges of vaccination therapy for glioblastoma. *Mol Cancer Ther*. 2023;22(4):435-46. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0503

81. Tabatabai G, von Baumgarten L, van den Bent MJ, Burger MC, Freres P, Glas M, et al. Phase 1 dose-finding study to evaluate safety and tolerability of CVGBM in patients with newly diagnosed and surgically resected MGMT- unmethylated glioblastoma. 2024 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr TPS2095.
82. Chen HC, Wong ET, Sarangi S, Elinzano H, Kuburich NA, Mani SA, et al. Tumor antigen only (TAO) vaccine platforms for glioblastoma therapeutics: a systematic review of evidence from clinical trials. *EClinicalMedicine*. 2026;93:103774. doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103774
83. Wang S, Liang B, Wang W, Li L, Feng N, Zhao Y, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:149.
84. Iwamoto F, Nissen N, Reardon D, Forst D, Lee E, Berthoud T, et al. Ctm-27. peripheral biomarker analysis of T-cell-mediated collagen remodeling correlates with tumor responses in a phase I trial of vaccine immunotherapeutic candidate (Vbi-1901). *Neuro Oncol*. 2023;25:v68.
85. Merrel RT, Wen PY, Forst DA, Schulte J, Ojia Y, Bota DA, et al. Randomized phase IIb trial of a CMV vaccine immunotherapeutic candidate (VBI-1901) in recurrent glioblastomas. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr TPS2100.
86. Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, Mabbs R, Petty R, Fraser M, et al. HSV1716 injection into the brain adjacent to tumor following surgical resection of highgrade glioma: safety data and long-term survival. *Gene Ther*. 2004;11:1648-58.
87. Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med*. 1995;1:938-43.
88. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:1630-9.
89. Zeng J, Li X, Sander M, Zhang H, Yan G, Lin Y. Oncolytic viro-immunotherapy: an emerging option in the treatment of gliomas. *Front Immunol*. 2021;12:721830. doi: 10.3389/fimmu.2021.721830.
90. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubien N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med*. 2018;379(2):150-61. doi: 10.1056/NEJMoa1716435
91. Sloan AE, Buerki RA, Murphy C, Kelly AT, Ambady P, Brown M, et al. LUMINOS-101: Phase 2 study of PVSR1PO with pembrolizumab in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 15):abstr TPS2065.
92. van Putten EHP, Kleijn A, van Beusechem VW, Noske D, Lamers CHJ, de Goede AL, et al. Convection enhanced delivery of the oncolytic adenovirus delta24- RGD in patients with recurrent GBM: a phase I clinical trial including correlative studies. *Clin Cancer Res*. 2022;28:1572-85.
93. Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, Sonabend AM, Miska J, Lee-Chang C, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1103-14.
94. Immonen A, Vapalahti M, Tyynela K, Hurskainen H, Sandmair A, Vanninen R, et al. AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomized, controlled study. *Mol Ther*. 2004;10:967-72.
95. Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, Ahn BJ, Jahan N, Mazor T, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8+ T cell accumulation in gliomas. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1425-37. doi: 10.1172/JCI90644
96. Platten M. Isocitrate dehydrogenase mutation and microenvironment in gliomas: do immunotherapy approaches matter? *Curr Opin Neurol*. 2025;38(6):706-10. doi: 10.1097/WCO.0000000000001426
97. Zhang L, Sorensen MD, Kristensen BW, Reifenberger G, McIntyre TM, Lin F. D-2-Hydroxyglutarate is an Intercellular Mediator in IDH-Mutant Gliomas Inhibiting Complement and T Cells. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5381-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3855
98. Mu L, Long Y, Yang C, Jin L, Tao H, Ge H, et al. The IDH1 mutation-induced oncometabolite, 2-hydroxyglutarate, may affect DNA methylation and expression of PD-L1 in gliomas. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:82. doi: 10.3389/fnmol.2018.00082
99. Gallus M, Kwok D, Lakshmanachetty S, Yamamichi A, Okada H. Immunotherapy approaches in isocitrate-dehydrogenase-mutant low-grade glioma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3726. doi: 10.3390/cancers15143726
100. Yim E, et al. A phase II, open label, single arm study of nivolumab for recurrent or progressive IDH mutant gliomas with prior exposure to alkylating agents. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr 2056.
101. Wu J, et al. Phase II trial evaluating nivolumab in patients with recurrent IDH-mutant gliomas with and without hypermutation phenotype. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 16):abstr e14043.
102. Picca A, Touat M, Belin L, Gourmelon C, Harlay V, Cuzzubbo S, et al. REVOLUMAB: A phase II trial of nivolumab in recurrent IDH mutant high-grade gliomas. *Eur J Cancer*. 2024;202:114034. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114034
103. Gallus M, Young JS, Cook Quackenbush S, Khasraw M, de Groot J, Okada H. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with malignant glioma-From neuroimmunology to clinical trial design considerations. *Neuro Oncol*. 2025;27(2):352-68. doi: 10.1093/neuonc/nae0203
104. Gallus M, Kwok D, Lakshmanachetty S, Yamamichi A, Okada H. Immunotherapy approaches in isocitrate-dehydrogenase-mutant low-grade glioma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3726.
105. Xing Y, Liu C, Feng Y, Li S, Chen Y. Vaccine therapies for glioma: clinical frontiers and potential breakthrough. *Front Oncol*. 2021;15:1613332. doi: 10.3389/fonc.2025.1613332
106. Okada H, Butterfield LH, Hamilton RL, Hoji A, Sakaki M, Ahn BJ, et al. Induction of robust type-I CD8+ T-cell responses in WHO grade 2 low-grade glioma patients receiving peptide-based vaccines in combination with poly- ILC. *Clin. Cancer Res*. 2015;21:286-94.
107. Ogino H, Taylor JW, Nejo T, Gibson D, Watchmaker PB, Okada K, et al. Randomized trial of neoadjuvant vaccination with tumor-cell lysate induces T cell response in low-grade gliomas. *J Clin Investig*. 2022;132:e151239.
108. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahm F, Wiestler B, Quandt J, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumor immunity. *Nature*. 2014;512(7514):324-7. doi: 10.1038/nature13387
109. Zelba H, Shao B, Rabsteyn A, Reinhardt A, Greve C, Oenning L, et al. In-depth characterization of vaccine-induced neoantigen-specific T cells in patients with IDH1-mutant glioma undergoing personalized peptide vaccination. *J Immunother Cancer*. 2025;13(6):e011070. doi: 10.1136/jitc-2024-011070
110. Zhang X, Li Y, Liu N, Zhang Y, Yang N, Zhou L. Oncolytic virus therapy for glioma: current clinical trials and overcoming key obstacles. *Int Immunopharmacol*. 2025;166:115547. doi: 10.1016/j.intimp.2025.115547
111. Akbulut D, Yuksel S, Kircaali E, Aktas BY, Demirkol Canli S, Erdogan D, et al. Immune checkpoint molecule expression, 9p24.1 gene alterations, and tumor microenvironment of primary central nervous system lymphomas and their clinical relevance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2025 Sep 1;33(5):306-14. doi: 10.1097/PAI.0000000000001273
112. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3071-3. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209
113. Chihara D, Steiner RE, Nair R, Feng L, Ahmed S, Strati P, et al. Phase 2 trial of ibrutinib and nivolumab in patients with relapsed CNS lymphomas. *Blood Adv*. 2025;9(7):1485-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014635
114. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi PN, Donato M, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv*. 2023;7(1):32-39. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008525
115. Alcantara M, Fuentealba J, Soussain C. Emerging landscape of immunotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5061. doi: 10.3390/cancers13205061
116. Marques RF, Moreno DA, da Silva L, Leal LF, de Paula FE, Santana I, et al. Digital expression profile of immune checkpoint genes in medulloblastomas identifies CD24 and CD276 as putative immunotherapy targets. *Front Immunol*. 2023;14:1062856. doi: 10.3389/fimmu.2023.1062856
117. Hwang K, Koh EJ, Choi EJ, Kang TH, Han JH, Choe G, et al. PD-1/PD-L1 and immune-related gene expression pattern in pediatric malignant brain tumors: clinical correlation with survival data in Korean population. *J Neurooncol*. 2018;139(2):281-91. doi: 10.1007/s11060-018-2886-5
118. Donovan LK, Delaidelli A, Joseph SK, Bielamowicz K, Fousek K, Holgado BL, et al. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nat Med*. 2020;26(5):720-31. doi: 10.1038/s41591-020-0827-2
119. Voskamp MJ, Li S, van Daalen KR, Crmko S, Ten Broeke T, Bovenschen N. Immunotherapy in medulloblastoma: current state of research, challenges, and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5387. doi: 10.3390/cancers13215387
120. Cooney T, Lindsay H, Leary S, Wechsler-Reya R. Current studies and future directions for medulloblastoma: a review from the pacific pediatric neuro-oncology consortium (PNOOC) disease working group. *Neoplasia*. 2023;35:100861. doi: 10.1016/j.neo.2022.100861
121. Jiang P, Gu S, Pan D, Fu J, Sahu A, Hu X, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med*. 2018;24(10):1550-8. doi: 10.1038/s41591-018-0136-1
122. Palermo M, Massimi L, Tamburrini G, Olivi A, Doglietto F, Albanese A, Sturiale CL. Algorithm-based assessment of T-cell dysfunction and exclusion to forecast ICB sensitivity in pediatric brain ependymoma. *J Neurooncol*. 2025;176(2):128. doi: 10.1007/s11060-025-05384-4
123. Ren J, Amoozgar Z, Uccello TP, Lei PJ, Zhao Y, Ho WW, et al. Targeting EPHB2/ABL1 restores antitumor immunity in preclinical models of ependymoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(4):e2319474122. doi: 10.1073/pnas.2319474122
124. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(7):422-42. doi: 10.1038/s41571-018-0003-5
125. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell*. 2017;31(3):326-41. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009
126. Catalano M, Iannone LF, Nesi G, Nobili S, Mini E, Roviello G. Immunotherapy-related biomarkers: confirmations and uncertainties. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;192:104135. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104135
127. Quintarelli C, Camera A, Ciccone R, Alessi I, Del Bufalo F, Carai A, et al. Innovative and promising strategies to enhance effectiveness of immunotherapy for CNS tumors: where are we? *Front Immunol*. 2021;12:634031. doi: 10.3389/fimmu.2021

Suicidio y enfermedades neurológicas

Suicide and neurological diseases

Daniel Núñez-Arias^{1*} y Manuel Gandoy-Crego²

¹Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol; ²Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Facultad de Enfermería, Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña, España

Resumen

El suicidio constituye un problema de salud pública relevante y una de las principales causas mundiales de muerte evitable. Aunque tradicionalmente ha sido abordado desde la psiquiatría, en las últimas décadas se ha acumulado evidencia que muestra un incremento del riesgo de conducta suicida en diversos trastornos neurológicos. Esta revisión narrativa analiza la relación entre suicidio y enfermedades neurológicas seleccionadas (epilepsia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple [EM], demencias e ictus), revisando la evidencia disponible y los posibles mecanismos implicados. Los estudios observacionales sugieren un aumento del riesgo de ideación e intentos suicidas en comparación con la población general, particularmente en fases iniciales tras el diagnóstico o en situaciones de deterioro funcional significativo. La depresión comórbida constituye el principal factor asociado, aunque intervienen también mecanismos neurobiológicos relacionados con la afectación de circuitos frontoestriatales y frontolímbicos, así como factores psicológicos y sociales. El neurólogo, por su papel en el seguimiento longitudinal de enfermedades crónicas, se encuentra en una posición estratégica para la detección precoz del riesgo suicida. La integración de la evaluación de la conducta suicida en la práctica clínica, especialmente en momentos de transición clínica, puede contribuir a una atención más integral y potencialmente preventiva. Reconocer la conducta suicida como posible complicación en determinadas enfermedades neurológicas no implica medicalizar el sufrimiento, sino incorporar de forma sistemática la dimensión emocional en la atención neurológica.

Palabras clave: Suicidio. Conducta suicida. Epilepsia. Enfermedad de Parkinson. Esclerosis múltiple. Ictus.

Abstract

Suicide represents a major public health concern and one of the leading causes of preventable death worldwide. Although it has traditionally been addressed within the field of psychiatry, increasing evidence over recent decades indicates a higher risk of suicidal behavior in several neurological disorders. This narrative review examines the relationship between suicide and selected neurological conditions (epilepsy, Parkinson's disease, multiple sclerosis, dementias, and stroke) summarizing the available evidence and the potential mechanisms involved. Observational studies suggest an increased risk of suicidal ideation and suicide attempts compared with the general population, particularly during the early stages following diagnosis or in situations of significant functional decline. Comorbid depression appears to be the main associated factor, although neurobiological mechanisms related to dysfunction of frontostriatal and frontolimbic circuits, as well as psychological and social factors, may also contribute. Neurologists, due to their role in the longitudinal follow-up of chronic neurological diseases, are in a strategic position for the early detection of suicide risk. Integrating the assessment of suicidal behavior into routine clinical practice (particularly during key clinical transition periods) may contribute to more comprehensive and potentially preventive care. Recognizing suicidal behavior as a potential complication of certain neurological disorders does not imply medicalizing suffering, but rather incorporating the emotional dimension systematically into neurological care.

Keywords: Suicide. Suicidal behavior. Epilepsy. Parkinson's disease. Multiple sclerosis. Stroke.

*Correspondencia:

Daniel Núñez-Arias
E-mail: daniel.nunez.arias@sergas.es
1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-02-2026
Fecha de aceptación: 08-03-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000122

Disponible en internet: 12-06-2026
Kranion. 2026;21(1):24-30
www.kranion.es

Introducción

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España se registraron en 2024 un total de 3.953 fallecimientos por suicidio. Aunque esta cifra representa un descenso significativo con respecto a años anteriores, sigue siendo un problema de gran magnitud: en términos promedio, alrededor de diez personas fallecieron cada día por esta causa en nuestro país durante ese año. Tradicionalmente, su estudio, prevención y abordaje clínico han quedado mayoritariamente circunscritos al ámbito de la psiquiatría. Sin embargo, en las últimas décadas se ha acumulado evidencia que pone de manifiesto una asociación consistente entre diversas enfermedades neurológicas y un incremento del riesgo de conducta suicida, que abarca desde la ideación hasta el intento y el suicidio consumado¹.

Pese a ello, el suicidio continúa siendo un fenómeno relativamente invisibilizado en la práctica neurológica cotidiana. En muchos casos, el foco asistencial se centra de forma comprensible en el diagnóstico, el tratamiento y la progresión de la enfermedad neurológica, mientras que la evaluación sistemática del riesgo suicida queda relegada o se asume como competencia exclusiva de otros dispositivos asistenciales. Esta fragmentación puede dificultar la detección precoz de pacientes en riesgo, especialmente en contextos en los que la conducta suicida no se presenta de forma explícita¹.

Las enfermedades neurológicas comparten una serie de características que pueden contribuir al aumento del riesgo suicida: la cronicidad, la discapacidad progresiva, la pérdida de autonomía, el impacto sobre la identidad personal y laboral, y una elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, en particular depresión y trastornos de ansiedad. A ello se añaden posibles factores neurobiológicos propios de cada enfermedad, así como el impacto psicológico del diagnóstico y de determinados tratamientos. Todo ello configura un escenario complejo, en el que resulta difícil establecer relaciones causales simples y que requiere una aproximación integradora².

Desde esta perspectiva, resulta pertinente abordar de manera específica la relación entre suicidio y enfermedades neurológicas, con el objetivo de ofrecer una visión actualizada y clínica que resulte útil para el neurólogo en su práctica diaria.

Suicidio en enfermedades neurológicas

La asociación entre enfermedades neurológicas y conducta suicida no es homogénea y varía en función de la afección, el momento evolutivo y la presencia de factores

concomitantes. La evidencia disponible procede fundamentalmente de estudios observacionales y revisiones narrativas, con importantes diferencias metodológicas entre trabajos. Aun así, los datos señalan un riesgo aumentado en varias enfermedades neurológicas frecuentes, lo que subraya la necesidad de una aproximación clínica individualizada. A continuación se revisan aquellas entidades en las que esta asociación se ha descrito de forma más consistente y con mayor relevancia para la práctica neurológica habitual.

Epilepsia

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas en las que la relación con la conducta suicida ha sido más ampliamente estudiada. Diversos trabajos han demostrado que las personas con epilepsia presentan un mayor riesgo de ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio consumado en comparación con la población general. Este aumento del riesgo se ha descrito tanto en estudios poblacionales como en series clínicas, y no puede atribuirse únicamente a la presencia de comorbilidad psiquiátrica^{1,3,4}.

La depresión es particularmente prevalente en pacientes con epilepsia y constituye uno de los principales factores asociados a conducta suicida en este grupo. No obstante, incluso tras ajustar por depresión y otros trastornos psiquiátricos, el riesgo suicida permanece elevado, lo que sugiere la implicación de factores adicionales. Entre ellos se han propuesto mecanismos neurobiológicos compartidos, alteraciones en circuitos límbicos y frontales, así como el impacto psicológico del diagnóstico y la imprevisibilidad de las crisis epilépticas^{3,4}.

Desde el punto de vista clínico, se han identificado diversos factores asociados a un mayor riesgo suicida en la epilepsia. Entre ellos destacan la epilepsia farmacorresistente, una mayor frecuencia de crisis y el inicio temprano de la enfermedad. Las limitaciones generadas por la enfermedad en la vida laboral, social y familiar, junto con la percepción de pérdida de control sobre la propia enfermedad, contribuyen de forma significativa al malestar emocional y al riesgo de conducta suicida^{3,4}.

El posible papel de los fármacos antiepilépticos en la conducta suicida ha sido objeto de debate en los últimos años. Aunque algunos estudios y alertas regulatorias sugirieron una asociación entre determinados antiepilépticos y un aumento del riesgo de ideación suicida, la evidencia disponible es heterogénea y no permite establecer relaciones causales claras. En la práctica clínica, resulta fundamental realizar una valoración

individualizada del balance beneficio-riesgo y prestar especial atención a la evolución del estado psicopatológico tras la introducción o modificación del tratamiento antiepiléptico⁵.

Esclerosis múltiple

La EM se asocia a un aumento del riesgo de conducta suicida en comparación con la población general, especialmente en determinados momentos del curso de la enfermedad. Este riesgo parece ser mayor en fases iniciales y en pacientes más jóvenes, coincidiendo con el impacto del diagnóstico y con la aparición de síntomas que afectan de forma significativa a la funcionalidad y a la identidad personal⁶.

La depresión es altamente prevalente en la EM y constituye uno de los principales factores asociados a ideación y conducta suicida. A diferencia de otros trastornos neurológicos, en la EM la depresión no puede explicarse únicamente como una reacción psicológica a la enfermedad, sino que se ha relacionado también con mecanismos inflamatorios y con la afectación de circuitos cerebrales implicados en la regulación emocional⁶. Un reciente metaanálisis resalta que cerca del 23% de las personas con EM presentan ideación suicida y que la mortalidad por suicidio puede ser aproximadamente un 49% mayor que en controles sanos⁷.

Otros factores clínicos relevantes incluyen la discapacidad progresiva, la fatiga, el dolor crónico y los trastornos cognitivos, que contribuyen al deterioro de la calidad de vida y al deterioro progresivo de la funcionalidad de la persona. La incertidumbre respecto a la evolución de la enfermedad y a la respuesta a los tratamientos puede intensificar sentimientos de desesperanza, especialmente en pacientes con formas más activas o refractarias.

Desde el punto de vista terapéutico, algunos tratamientos modificadores de la enfermedad han sido objeto de atención en relación con la aparición de síntomas afectivos. Aunque la evidencia no es concluyente, resulta recomendable una monitorización estrecha de los síntomas afectivos, en particular tras el inicio o cambio de tratamiento, integrando la evaluación psiquiátrica cuando sea necesario².

Demencias

La relación entre demencia y conducta suicida es compleja y varía en función del tipo de demencia, la fase evolutiva y el grado de conciencia de enfermedad. En términos generales, el riesgo suicida parece ser mayor en las fases iniciales, cuando el paciente conserva

una mayor capacidad cognitiva y es más consciente del diagnóstico, del pronóstico y de las pérdidas funcionales asociadas. En fases avanzadas, el deterioro cognitivo y funcional podría actuar como un factor limitante para la conducta suicida.

Diversos estudios han descrito un aumento del riesgo de suicidio tras el diagnóstico de demencia, especialmente durante el primer año. Este periodo coincide con un elevado impacto emocional, caracterizado por sentimientos de desesperanza, miedo a la dependencia futura y pérdida de la identidad personal. Este fenómeno parece ser más marcado en pacientes más jóvenes y en aquellos con mayor nivel educativo o laboral previo, posiblemente en relación con una mayor conciencia del deterioro⁷.

La depresión es frecuente en las demencias, particularmente en fases iniciales, y constituye un factor clave en la aparición de ideación suicida. En este contexto, la diferenciación entre síntomas depresivos y manifestaciones propias del deterioro cognitivo puede resultar clínicamente compleja, lo que subraya la necesidad de una evaluación cuidadosa de los síntomas afectivos⁷.

Desde una perspectiva neurobiológica, determinadas demencias, como la demencia frontotemporal, se asocian a alteraciones en circuitos frontales implicados en la regulación de la conducta, la impulsividad y el juicio. Estos cambios pueden influir en la aparición de conductas autolesivas o suicidas, no siempre mediadas por un trastorno depresivo estructurado, lo que plantea retos específicos para la detección del riesgo⁸.

La evaluación del riesgo suicida en pacientes con demencia requiere, por tanto, una aproximación individualizada que tenga en cuenta la fase de la enfermedad, el perfil cognitivo y conductual, y el contexto psicosocial. La implicación de la familia y de los cuidadores resulta fundamental, tanto para la detección precoz de señales de alarma como para la implementación de medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson se asocia a un aumento del riesgo de conducta suicida en comparación con la población general, aunque la magnitud de este riesgo es variable según los estudios. La ideación suicida parece ser relativamente frecuente, mientras que el suicidio consumado es menos habitual, posiblemente en relación con la edad de inicio, la evolución progresiva de la enfermedad y las limitaciones físicas propias de fases avanzadas. No obstante, el riesgo es clínicamente relevante, especialmente en determinados subgrupos de pacientes¹.

La depresión es uno de los principales determinantes del riesgo suicida en la enfermedad de Parkinson y puede preceder incluso a la aparición de los síntomas motores. A diferencia de la depresión reactiva, los síntomas depresivos en el Parkinson presentan con frecuencia características específicas, relacionadas con alteraciones neurobiológicas propias de la enfermedad, en particular de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico. Estas alteraciones podrían contribuir tanto al trastorno del estado de ánimo como a la vulnerabilidad a la conducta suicida^{2,8}.

Otros factores clínicos que se han asociado a un mayor riesgo suicida incluyen el inicio precoz de la enfermedad, la presencia de fluctuaciones motoras y no motoras, el dolor crónico, los trastornos del sueño y el deterioro de la calidad de vida. Asimismo, determinados tratamientos dopaminérgicos pueden influir sobre la impulsividad y la regulación emocional, lo que obliga a una vigilancia clínica estrecha, especialmente tras ajustes terapéuticos².

Desde una perspectiva asistencial, la identificación precoz de síntomas depresivos y de otros factores de riesgo psicosocial resulta fundamental en el seguimiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. La evaluación sistemática del estado psicopatológico y la coordinación con psiquiatría permiten una aproximación más integral, con potencial impacto preventivo sobre la conducta suicida.

Ictus y otras enfermedades cerebrovasculares

El ictus constituye una de las principales causas de discapacidad adquirida en adultos y se ha asociado de manera consistente con un aumento del riesgo de depresión y otros trastornos afectivos. En este contexto, diversos estudios han señalado un incremento del riesgo de conducta suicida tras un evento cerebrovascular, especialmente durante los primeros meses y años posteriores al ictus. Un metaanálisis reciente mostró que los supervivientes de ictus tienen un riesgo ajustado de suicidio aproximadamente 1,7 veces mayor que la población sin ictus^{1,9,10}.

La depresión postictus es uno de los factores más claramente relacionados con la conducta suicida en estos pacientes. Sin embargo, el riesgo no se explica únicamente por la presencia de síntomas depresivos. La brusca pérdida de autonomía, los déficits neurológicos persistentes y la alteración del rol social y laboral desempeñan un papel relevante en la aparición de ideación suicida, incluso en pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos⁹.

Se ha planteado asimismo la posible contribución de factores neurobiológicos específicos, como la localización de la lesión cerebral y su impacto sobre redes implicadas en la regulación emocional. Aunque algunos estudios han sugerido una asociación entre lesiones en determinadas regiones cerebrales y mayor riesgo suicida, los resultados son inconsistentes y no permiten establecer conclusiones firmes¹⁰.

Desde una perspectiva asistencial, el seguimiento del paciente tras un ictus ofrece múltiples oportunidades para la detección de alteraciones psicopatológicas y del riesgo suicida. La integración de la evaluación psicopatológica en los programas de rehabilitación y el abordaje coordinado entre neurología, atención primaria y salud mental resultan fundamentales para una atención integral de estos pacientes¹.

Mecanismos implicados

La conducta suicida en las enfermedades neurológicas es un fenómeno multifactorial, en el que interactúan factores neurobiológicos, psicológicos y sociales. Ningún mecanismo por sí solo explica completamente el riesgo, más bien se trata de la convergencia de varias vulnerabilidades y circunstancias a lo largo del curso de la enfermedad.

Factores neurobiológicos

Se han identificado diversas alteraciones neurobiológicas que podrían contribuir al riesgo suicida. Entre ellas destacan las disfunciones en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, implicados en la regulación del estado de ánimo, la motivación y la respuesta al estrés. Asimismo, la afectación de circuitos frontolímbicos puede dificultar la regulación emocional y la toma de decisiones, incrementando la vulnerabilidad a la conducta suicida^{2,8}.

En algunos trastornos, como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson, estas alteraciones se combinan con cambios específicos propios de la afección y con el efecto de determinados tratamientos farmacológicos, lo que puede modular la aparición de ideación o conducta suicida^{3,5}.

Factores psicológicos y psiquiátricos

La presencia de depresión y ansiedad es uno de los determinantes más consistentes del riesgo suicida. Sin embargo, la conducta suicida no siempre surge en el contexto de un trastorno psiquiátrico claramente definido.

En muchos pacientes, el malestar se expresa de forma subclínica por medio de desesperanza persistente, miedo al deterioro o pérdida de sentido vital, aspectos que pueden pasar desapercibidos si la evaluación se limita a la identificación de síndromes formales. Un metaanálisis halló que hasta el 12% de los supervivientes de ictus presentan ideación suicida, y que la depresión se asocia significativamente a esa ideación independientemente de la duración del seguimiento¹⁰.

Además, el impacto psicológico del diagnóstico, la percepción de pérdida de control y la incertidumbre pronóstica contribuyen de forma importante al sufrimiento emocional, incluso en ausencia de depresión clínica^{1,2}.

Factores sociales y contextuales

La discapacidad asociada a las enfermedades neurológicas afecta la vida laboral, familiar y social, generando un sentimiento de carga y aislamiento en algunos pacientes. Factores como el estigma, la limitación de actividades y la falta de apoyo social pueden potenciar el malestar emocional y la desesperanza. En este sentido, la conducta suicida puede interpretarse como el resultado de un proceso acumulativo de estrés y desadaptación, más que como una reacción a un único desencadenante.

Tratamientos neurológicos y riesgo suicida

El papel de determinados tratamientos farmacológicos en la aparición de conducta suicida ha sido estudiado principalmente en epilepsia y Parkinson. Aunque algunos fármacos se han asociado a cambios en el estado psicopatológico y la ideación suicida, la evidencia es heterogénea y no concluyente. Más que el fármaco en sí, lo relevante es monitorizar la evolución del estado psicopatológico tras cambios terapéuticos y ajustar el manejo clínico de forma individualizada⁴.

Implicaciones clínicas para el neurólogo

La evidencia acumulada en los últimos años indica que el riesgo suicida forma parte del espectro clínico de diversas enfermedades neurológicas y no puede considerarse un fenómeno exclusivamente psiquiátrico. Los principales organismos internacionales de salud pública subrayan la necesidad de integrar la prevención del suicidio en todos los niveles asistenciales¹¹. Desde esta perspectiva, su identificación y manejo deberían incorporarse a un modelo asistencial verdaderamente centrado en la persona. El neurólogo, por su seguimiento longitudinal y su conocimiento del impacto funcional de la enfermedad,

ocupa una posición estratégica para la detección precoz y la intervención inicial.

Detección precoz del riesgo

El seguimiento continuado de pacientes con enfermedades neurológicas sitúa al neurólogo en una posición privilegiada para identificar cambios emocionales relevantes. La exploración del estado psicopatológico puede incorporarse de manera natural en la entrevista clínica mediante preguntas abiertas y no estigmatizantes, integradas en la valoración global del paciente.

Cuestiones como: «¿Cómo está llevando la enfermedad en su vida diaria?» o «¿Ha habido momentos en los que se haya sentido especialmente desanimado o sin esperanza?» permiten explorar el malestar emocional sin generar resistencia.

La presencia de depresión, desesperanza persistente, verbalizaciones de inutilidad o de ser una carga para los demás, así como cambios conductuales llamativos, deben considerarse señales de alerta. La depresión mayor, el antecedente de intento previo y la acumulación de factores de vulnerabilidad constituyen los predictores más consistentes de conducta suicida descritos en la literatura¹².

En determinados contextos clínicos (diagnóstico reciente de una enfermedad potencialmente discapacitante, empeoramiento funcional significativo, dolor crónico mal controlado o cambios terapéuticos relevantes) puede ser especialmente pertinente realizar una evaluación más explícita del riesgo suicida. La evidencia disponible respalda que la exploración directa de la ideación suicida no incrementa la probabilidad de conducta autolesiva y, por el contrario, facilita la identificación de pacientes vulnerables¹³.

Comunicación clínica y alianza terapéutica

La calidad de la comunicación clínica influye de forma directa en la vivencia emocional del paciente con enfermedad neurológica. Una transmisión del diagnóstico clara, empática y adaptada al nivel de comprensión puede modular el impacto psicológico inicial y reducir reacciones de desesperanza.

La validación explícita del sufrimiento y el reconocimiento de la carga emocional asociada a la enfermedad fortalecen la alianza terapéutica. Esta alianza constituye un factor protector relevante, al favorecer que el paciente exprese pensamientos de muerte o ideación suicida que, de otro modo, podrían permanecer ocultos.

Persisten barreras culturales y profesionales en torno a la exploración directa del suicidio. La actitud del clínico debe ser serena, no juzgadora y proporcionada a la situación clínica.

Coordinación con salud mental

No todos los pacientes con enfermedad neurológica y sintomatología afectiva requieren derivación a dispositivos de salud mental. Sin embargo, la presencia de depresión moderada o grave, ideación suicida estructurada, intentos previos, comorbilidad psiquiátrica significativa o acumulación de factores de riesgo justifica una evaluación psiquiátrica¹².

La coordinación entre neurología y psiquiatría resulta especialmente relevante en cuadros complejos, en enfermedades progresivas o cuando coexisten alteraciones conductuales o cognitivas que dificultan la valoración del riesgo. El conocimiento por parte del neurólogo de los circuitos asistenciales disponibles facilita una actuación ágil y proporcionada a la gravedad de cada situación.

Prevención y enfoque integral

La prevención del suicidio en el contexto de enfermedades neurológicas no se limita a la detección de ideación suicida. Implica intervenir de manera activa sobre factores modificables asociados al riesgo, como el tratamiento adecuado de la depresión, el control del dolor, la optimización del manejo sintomático y la reducción del insomnio o la fatiga persistente^{11,12}.

Asimismo, el refuerzo del apoyo social y la implicación de la familia o cuidadores, cuando sea pertinente, pueden actuar como factores protectores. En fases avanzadas de enfermedad, la planificación anticipada de decisiones y el abordaje explícito de expectativas y temores contribuyen a disminuir la sensación de pérdida de control, frecuentemente vinculada a desesperanza.

Una práctica neurológica que incorpore de forma sistemática la dimensión psicológica no solo mejora la calidad asistencial, sino que puede desempeñar un papel relevante en la reducción del riesgo suicida.

Aspectos prácticos para la exploración de la conducta suicida en la consulta de neurología

Más allá de las consideraciones generales, resulta útil operacionalizar cómo integrar la exploración del riesgo suicida en la práctica cotidiana.

¿CUÁNDO EXPLORAR DE FORMA EXPLÍCITA?

La exploración directa está especialmente indicada ante: diagnóstico reciente de enfermedad neurológica potencialmente limitante o progresiva, empeoramiento funcional significativo o pérdida de autonomía, dolor crónico refractario o síntomas persistentes de difícil control, síntomas depresivos evidentes o desesperanza marcada, expresiones de inutilidad o percepción de ser una carga y aislamiento social creciente.

En estos contextos, una pregunta directa puede constituir en sí misma una intervención preventiva¹³.

¿CÓMO PREGUNTAR? EXPLORACIÓN PROGRESIVA

Se recomienda una estrategia gradual: «¿Cómo se ha encontrado anímicamente desde la última visita? ¿En algún momento ha sentido que la situación es tan difícil que preferiría no seguir adelante? ¿Ha pensado que no merece la pena vivir? ¿Ha llegado a pensar en hacerse daño?».

Si la respuesta es afirmativa, debe valorarse frecuencia, intensidad, grado de planificación y accesibilidad a medios. El lenguaje debe ser claro y directo. La evidencia confirma que esta aproximación no incrementa el riesgo y mejora la detección¹³.

SEÑALES DE ALARMA EN EL CONTEXTO NEUROLÓGICO

Factores que pueden modular el riesgo en neurología incluyen¹²: impulsividad asociada a disfunción frontal, cambios de personalidad adquiridos, deterioro cognitivo con conciencia parcial del déficit, pérdida reciente de rol laboral o autonomía y antecedentes de intento previo o depresión mayor. La acumulación de factores obliga a extremar la vigilancia.

ACTUACIÓN ANTE LA DETECCIÓN DE RIESGO

La respuesta debe ser proporcional a la gravedad. La ideación pasiva sin planificación puede requerir seguimiento estrecho e intervención sobre factores modificables. La ideación estructurada o con planificación exige valoración preferente por salud mental¹².

En situaciones de alto riesgo, no se recomienda que el paciente abandone la consulta sin garantizar una evaluación adecuada y una coordinación con acompañantes que puedan supervisar. La coordinación con salud mental y la documentación clínica rigurosa son elementos esenciales del manejo.

Lagunas de conocimiento y líneas futuras

A pesar del creciente interés en la relación entre enfermedades neurológicas y conducta suicida, persisten importantes lagunas en el conocimiento disponible. Gran parte de la evidencia procede de estudios observacionales, con metodologías heterogéneas y definiciones variables de conducta suicida, lo que dificulta la comparación entre trabajos y la estimación precisa del riesgo en cada trastorno.

Asimismo, muchos estudios no distinguen adecuadamente entre ideación suicida, intentos y suicidio consumado, pese a que se trata de fenómenos clínicamente diferenciados. Tampoco siempre se controla de forma rigurosa la presencia de comorbilidad psiquiátrica previa, lo que complica determinar en qué medida el riesgo es atribuible a la enfermedad neurológica en sí o a factores concurrentes.

Existen, además, interrogantes relevantes en relación con el papel de la localización de la lesión cerebral, la influencia de los tratamientos a largo plazo y la interacción entre vulnerabilidad biológica y factores psicosociales. La escasez de estudios longitudinales limita la comprensión de cómo evoluciona el riesgo suicida a lo largo del curso de la enfermedad y en distintos momentos vitales.

En este contexto, resulta prioritario promover investigaciones con diseños más homogéneos y con seguimiento prolongado, así como desarrollar recomendaciones clínicas específicas adaptadas al entorno neurológico. La integración sistemática de variables emocionales en los registros clínicos y ensayos terapéuticos podría contribuir a una mejor caracterización del riesgo.

Conclusiones

El suicidio y la conducta suicida constituyen un problema clínico relevante en diversas enfermedades neurológicas. La evidencia disponible sugiere un aumento del riesgo en comparación con la población general, mediado por la interacción de factores neurobiológicos, psicológicos y sociales.

El neurólogo, por su contacto continuado con el paciente y su familia, desempeña un papel clave en la identificación precoz del riesgo suicida. La incorporación sistemática de la evaluación del estado anímico en la práctica clínica, junto con una comunicación empática y la coordinación con salud mental cuando sea necesario, forman parte de una atención integral y de calidad.

Avanzar en este ámbito requiere no solo más investigación, sino también un cambio cultural que normalice la exploración del afecto y la desesperanza en el contexto de la enfermedad neurológica. Lejos de constituir un ámbito ajeno a la neurología, la prevención del suicidio

debe entenderse como parte inseparable de una práctica clínica centrada en la persona.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran 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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Alejos M, Vázquez-Bourgon J, Santurtún M, Valero C, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Pinto A. ¿Existe mayor riesgo de suicidio en pacientes diagnosticados de una enfermedad neurológica? *Neurología*. 2022;37(6):450-8.
- Trejo-Gabriel-Galán JM. Eutanasia y suicidio asistido en enfermedades neurológicas. *Neurología*. 2021;36(9):681-8.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Epilepsia*. 2012;53(5):847-53.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):693-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2008.
- Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2012;18(7):911-21.
- Mirmosayyeb O, Khodadadi H, Mohammadi A, Abbasi M, Vaheb S, Yazdan Panah M, et al. Suicide ideation, attempts, and mortality in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2025;15(9):e70839.
- Erlangsen A, Andersen PK, Toender A, Laursen TM, Nordentoft M, Canudas-Romo V. Cause-specific life-years lost in people with dementia: a nationwide cohort study. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(2):545-55.
- Vyas MV, Wang JZ, Gao MM, Hackam DG. Association between stroke and subsequent risk of suicide: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2021;52(4):1460-4.
- Zhang S, Wang A, Zhu W, Qiu Z, Zhang Z. Meta-analysis of risk factors associated with suicidal ideation after stroke. *Ann Gen Psychiatry*. 2022;21(1):1.
- World Health Organization. LIVE LIFE: an implementation guide for suicide prevention in countries. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387:1227-39.
- Dazzi T, Gribble R, Wessely S, Fear NT. Does asking about suicide and related behaviours induce suicidal ideation? What is the evidence? *Psychol Med*. 2014;44:3361-3.

El cansancio: de síntoma a red de enfermedades. Una visión médica y cultural

Fatigue: from a symptom to a web of diseases. A medical and cultural vision

Luis C. Álvaro-González

Ex-especialista de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

Resumen

El cansancio es una manifestación común que obedece a multitud de causas, generales y propias de enfermedades neurológicas diversas. En los últimos años ha cobrado mayor protagonismo debido a lo común del síndrome post-COVID-19, considerado la causa más frecuente de fatiga crónica. Perteneció a un grupo de trastornos en los que el cansancio (falta de fuerza), persistente y limitante, es la manifestación dominante. Se corresponden con los que Marshall Marinker llamó de alta illness y baja sickness, es decir, de alta vivencia íntima y sufrimiento y, a la vez, de baja consideración externa o social. Esto genera desajustes en el plano laboral, familiar y social, con frecuente estigmatización asociada. Demuestra el papel de lo social en las enfermedades sin marcadores biológicos, cuya consideración ha variado históricamente, en nuestro caso pasando por la antigua neurastenia, hasta llegar a los síndromes de cansancio primario, hoy llamados fatiga crónica, que, tímidamente, empiezan a reconocerse. Estamos ante grupos de enfermedades que obedecen a distintos orígenes y mecanismos, tales como disfunción de microbiota y del eje intestino-cerebro. Hasta hoy son poco conocidos y están abiertos a investigación y a diferentes propuestas terapéuticas que, de momento, carecen de evidencia suficiente para ser implementadas. Es destacable la existencia de disfunción de actividad cerebral, con desajustes en la integración entre las áreas de activación y de integración motora y con hiperactivación de áreas normalmente inactivas durante la contracción muscular, que abren otras vías de investigación. Los cansancios primarios se diferencian de las formas secundarias, que van ligadas a enfermedades de diferentes órganos y a las neurológicas. Estas pueden ser centrales (esclerosis múltiple, postictales o poscomiciales, tumorales, demencias degenerativas, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, disautonomías, trastornos de sueño) o periféricas, originadas a cualquier nivel (músculo, nervio, placa). Tienen características clínicas diferenciales por grupos y afecciones específicas, son orientadoras al diagnóstico y las desglosamos aquí.

Palabras clave: Cansancio. Fatiga crónica. Astenia. Síndrome post-COVID-19. Eje intestino-cerebro. Mecanismos del cansancio.

Abstract

Fatigue is a common symptom due to a plethora of causes that include those secondary to general disorders and to neurological diseases. In recent years fatigue has reached greater protagonism as a consequence of post-COVID-19 syndrome, which is frequent and the most common cause of chronic fatigue. This is part of a group of disorders mainly characterized by asthenia (lack of strength) that is persistent and disabling. Marshall Marinker profiled them as those with high "illness"

Correspondencia:

Luis C. Álvaro-González

E-mail: luiscarlosalvaro@yahoo.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-02-2026

Fecha de aceptación: 09-03-2026

DOI: 10.24875/KRANION.M26000123

Disponible en internet: 12-06-2026

Kranion. 2026;21(1):31-39

www.kranion.es

and low “sickness”, meaning a dominant feeling of inner suffering that contrasts with a low external and social consideration. Such a setting will produce mismatches in the laboral, familial and social arena that in the end may be responsible for associated stigmatization. This proves the role of social factors in diseases lacking biological markers. Their relevance has fluctuated all along the history, from the ancient neurasthenia to the present syndromes of chronic fatigue that, shyly, begin to be recognized. We are facing a group of diseases that obey to different origins and distinct mechanisms, such as microbiota dysfunction or alteration of the the gut-brain axis. These are barely known and opened to research and new therapeutic proposals that so far lack enough evidence as to be implemented. It is also remarkable the presence of dysfunction of brain activity. Its main features are mismatches of the integration between primary motor and motor integration areas and also hyperactivation of areas usually nonactive during muscle contraction. These facts are opening new ways to promising research. Primary fatigue syndromes are distinct to secondary forms, which are linked to different organ diseases and to neurological disorders. The last ones can be generated at central level (multiple sclerosis, post-stroke or post-epileptic, tumoral, degenerative dementias, Parkinson disease, amyotrophic lateral sclerosis, dysautonomia, sleep disorders) or at peripheral level (muscle, nerve, neuromuscular junction). Their clinical characteristics are distinctive in both groups and among the different disorders; they are useful as a guide for diagnosis and are disclosed here.

Keywords: Fatigue. Chronic fatigue. Asthenia. Post-COVID-19 syndrome. Gut-brain axis. Mechanisms of fatigue.

Introducción

Hay asuntos en los que su complejidad, derivada de su esencia fenomenológica, de auténtica experiencia mental, hace difícil la comprensión. Es así porque se trata de penetrar en la mente del otro y descifrar una vivencia puramente subjetiva, pues ni las palabras la revelan con claridad, ni los estudios complementarios la elucidan. Este es el caso del cansancio. En escenarios como este, suele arrojar luz comenzar el análisis por la genealogía del término, tanto lingüística como histórica. Estaríamos ante manifestaciones en las que, para empezar, es difícil llegar a una buena definición. Ocurre como con el tiempo, del que San Agustín dice que, aunque todo el mundo lo conoce y sabe a qué nos referimos con la palabra, a nadie le resulta sencillo explicarlo. Otro tanto ocurre con otras experiencias mentales, como el dolor, el sufrimiento o el cansancio del que aquí hablamos. Todos nos resultan familiares y a la vez difíciles de desentrañar.

Cansancio deriva del latín *campare*, casi un calco del griego *kámpai*, en ambas lenguas con el sentido de desviarse del camino o cambiar la trayectoria. Comenzó a utilizarse como palabra de uso marino, para referirse a los barcos que modificaban su navegación forzados por entrantes o salientes costeros. A continuación, pasó a los desplazamientos por tierra, donde ya adquirió el sentido, no de desvío, sino de cese de la tarea en curso. Coincide con el uso actual del término en el sentido de que el abandono de la actividad obedecería a la fatiga o agotamiento que se sienten. Un diccionario etimológico explica que los viajeros se desviaban de la vía para hacer un descanso (por estar agotados). Eran los *campantes* o *campati* que reposaban en una posada aneja al camino¹.

El término médico equivalente más aproximado es astenia, del griego *sthénos* (fuerza) con el prefijo privativo *a*; por tanto, sería falta de fuerza. Estar falto de fuerza es, pues, estar cansado, agotado, fatigado. Pero la falta de fuerza del término fatiga puede confundir al médico o profesional sanitario que realiza el abordaje clínico del paciente. Pues con fatiga, algunos pacientes se refieren a falta de aire (disnea) y otros a náuseas. Este último significado, el de decir me fatigo o estoy fatigado para referirse a estoy nauseabundo, lo ha escuchado este autor durante su ejercicio en Castilla la Mancha, y aún se emplea en Andalucía. Con ese sentido lo recoge el diccionario de la Real Academia Española en su tercera acepción², aunque curiosamente no aparezca la de fatiga con el significado de disnea, más habitual en la práctica clínica.

Si el sentido de fatiga lo restringimos al de cansancio como astenia o debilidad, lo acotaremos algo, si bien ese cansancio seguirá existiendo como expresión de varias formas posibles. Así, los términos cansancio físico, cansancio mental, cansancio emocional o cansancio vital o existencial son solo algunos de los empleados para referirse a esta experiencia mental. Reflejarían, antes que nada, el origen potencial de estos, es decir, la situación o contexto en el que surgen. Iría expresada en el adjetivo emparejado con cansancio: físico, mental, etc.; a la vez, supuestamente, ese adjetivo nos indicaría un tipo de manifestaciones o expresividad diferenciadas. Serán las propias del dominio del que emerge: debilidad o falta de fuerza para el movimiento en el físico, tristeza y apatía en el emocional, tedio vital en el de la existencia, etc. De manera que la simple etiqueta del cansancio nos situaría en un síndrome clínico propio y, simultáneamente, en un origen o grupo etiológico asociado este.

En la práctica, este esquema es en exceso simplista y pasa por alto la complejidad del fenómeno cansancio con la que comenzábamos la exposición. Es así porque estamos ante manifestaciones del dominio casi subjetivo puro, es decir, difíciles de objetivar mediante un marcador o test. Pero es que, por otra parte, las manifestaciones de los distintos tipos de cansancio suelen imbricarse, asociarse las de un tipo de cansancio con las de otro: el físico con el mental o emocional, el vital con el mental, o cualesquiera otras combinaciones. El paciente está, simultáneamente, débil, apático, ansioso, triste, desesperanzado y sin ganas de vivir (por mencionar agrupaciones comunes de síntomas), y esto, tanto en un cáncer como en una depresión o en el tedio vital del anciano que, en nuestras sociedades, ya no es excepcional. Existiría un síndrome común del cansancio (sobre todo en los cuadros de expresividad plena), que, en la práctica, puede volver poco operativa la clasificación simple que acabamos de exponer. Esta inespecificidad de los cuadros se hace aún más compleja porque no es raro que las manifestaciones citadas acostumbren a aparecer simultáneamente con otras, particularmente las de un síndrome general, es decir, de anorexia y adelgazamiento añadidos al cansancio, por no mencionar la fiebre, las náuseas u otros síntomas diversos propios del cuadro originario (p. ej., el cáncer citado), de complicaciones de este, de comorbilidades o de toxicidad de diferentes tratamientos empleados.

Si el cansancio del que tratamos forma parte de un complejo sintomático expresivo por sí mismo, puede, en cambio, no decir mucho de su causa; y si, por otra parte, su realidad clínica se complica con el añadido de otras manifestaciones distintas a las del cansancio (que pueden reconocer la misma o diferentes causas), el asunto se presenta en verdad intrincado. Por ello, conviene que, al menos con una perspectiva teórica (a la que sumaremos un análisis con puntos de interés práctico), lo elucidemos en diversos aspectos.

El cansancio se hace enfermedad: la fatiga crónica

La falta de fuerzas que constituye la fatiga puede reconocer varios orígenes, formas a las que podemos llamar secundarias, entre las que se encuentran trastornos sistémicos y diversas enfermedades neurológicas, a los que nos referiremos después. Pero quizás la que es en sí misma más ajustada al término es la que hoy llamamos fatiga crónica, también conocida como encefalomielitis miálgica, incluyendo dentro de su espectro el síndrome post-COVID-19. El síntoma dominante en este grupo de

entidades no es otro que el cansancio; se habría cronificado, entendiéndose por tal una duración de al menos 3 a 6 meses, dependiendo de la bibliografía que se consulte^{3,4}. La fatiga es muy limitante, con impacto (habitualmente grave) en la vida del enfermo. Es, por tanto, persistente e invalidante; posee, además, otra serie de características, como el empeoramiento postesfuerzo, de manera que los intentos de incremento lento y progresivo de la carga de la marcha o ejercicio suelen producir empeoramiento prolongado. Suelen añadirse síntomas que aumentan la incapacidad, tales como el insomnio con desestructuración de sueño, la llamada niebla mental (que dificulta la atención, la concentración y el esfuerzo mental en general), disfunción autonómica en forma de taquicardia postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*), causante a su vez de cefalea, y síntomas adicionales de diferente intensidad, como dolor musculoesquelético, alteraciones digestivas o disfunción sexual.

El síntoma guía es, pues, el cansancio mantenido, en pacientes que pueden tener antecedentes de enfermedades víricas como la COVID-19 u otras. Serán enfermos que, con frecuencia, habrán pasado por varias consultas, en las que se habrán excluido diversos orígenes potenciales del cansancio (formas secundarias); además, por carecer de un diagnóstico diferente al de cansancio como enfermedad primaria (cansancio o fatiga crónica), o, incluso, por padecerlo solo con la consideración de síntoma, sufrirán desajuste laboral, social y a veces familiar. La senda del cansancio acaba llevando a confrontación en todas estas esferas, que el paciente vivirá primero con impotencia, luego con irritabilidad y finalmente con claudicación y retirada.

En ese escenario sintomático, el diagnóstico se hace por criterios puramente clínicos; tal como hemos mencionado, se fundamentará en la persistencia de la fatiga, asociada o no al resto de síntomas citados y a ausencia de otra causa que los explique, es decir, de las secundarias de cansancio. Puede ser difícil hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades como la fibromialgia, con la que puede asociarse, el síndrome de *burnout* o del trabajador quemado, estrés crónico, cuadros de hipersensibilidad múltiple y ambiental o el del edificio enfermo. En todos hay cansancio grave y persistente. La anamnesis con exposición a uno u otro factor, la existencia de otros síntomas dominantes como el dolor o una historia familiar de cuadros similares pueden orientar a un diagnóstico más preciso de la fatiga crónica. No disponemos de test que mejoren la sensibilidad y especificidad diagnóstica y se desconoce el origen exacto del cuadro. En revisiones recientes se habla de mecanismos autoinmunes, factores genéticos, inflamación crónica detectada por

pruebas de laboratorio e, incluso, en los últimos años, de desregulación de la microbiota intestinal. Como elemento fisiopatológico esencial se apunta a daño muscular mediado por exceso de sobrecarga intracelular de sodio; este arrastraría al calcio, generando daño mitocondrial y, así, claudicación muscular. Por su parte, este mecanismo bioquímico abocaría a consecuencias isquémicas⁵. Se ha propuesto que estaríamos ante una enfermedad de base polifactorial con fondo genético. Existirían diversos subtipos de esta, originados, probablemente, en la mayor o menor operatividad de uno u otro mecanismo en el origen. Así, por ejemplo, habría grupos de pacientes en los que el implicado sería una disbiosis intestinal (demostrada por reducción de la ratio firmicutes/bacteroides), o, en otros, una disminución de la producción de metabolitos microbianos (como isobutarato o ciertos aminoácidos [alanina, serina, hipoxantina]). Esto generaría incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal; con ello habría disfunción del eje intestino-cerebro y, así, un estado inflamatorio crónico de bajo grado. En estos casos de disbiosis intestinal se han propuesto terapias con prebióticos, probióticos o dietas, y es previsible que, de funcionar, fueran candidatos potenciales a trasplante fecal⁶. Siguiendo diferentes líneas de investigación se han sugerido otras terapias, tales como el uso de piridostigmina, un fármaco capaz de frenar la disfunción de la regulación vascular y de la perfusión muscular que ocurren con el esfuerzo⁷; o hidrógeno molecular inhalado, ya que este gas puede neutralizar el daño hipóxico-isquémico de la perfusión escasa y el de la reperusión posterior, causantes de daño oxidativo por radicales libres⁸. Se trata de ensayos con pocos pacientes que no avalan su uso terapéutico en el momento actual.

La consideración social y la historia en la expresividad del cansancio

La enfermedad, o más bien síndrome de fatiga crónica (teniendo en cuenta los subgrupos que van perfilándose de acuerdo con los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados), carece de terapias modificadoras. El tratamiento se basa en medidas como el ejercicio dirigido y el tratamiento del dolor y de otros síntomas, como el insomnio o la disfunción autonómica. Menos del 10% de pacientes recuperan la situación premórbida, aunque pueden lograrse mejorías subjetivas y objetivas de diferente nivel. Esto revela la gravedad del cuadro. Así lo prueba la limitación que genera, la persistencia en el tiempo y el lógico impacto funcional de la astenia en diferentes esferas de la vida del enfermo (laboral, social, familiar y de relaciones o lúdico). Esto lo confirman

estudios multicéntricos y metaanálisis: en ellos se demostró la consistencia y gravedad de la fatiga física, de la mental-emocional y de la cognitiva en grupos de muy diferentes edades y procedencias⁹.

En consecuencia, con la fatiga crónica y su espectro clínico estaríamos ante una enfermedad orgánica incapacitante, necesitada de investigación que elucide sus causas exactas y sus mecanismos, y necesitada, también, de tratamientos capaces de modificar la enfermedad y su expresividad sintomática (y ello en amplios grupos de estos pacientes). El reconocimiento del trastorno como enfermedad con entidad propia, con esas características, es un proceso largo en el que se ha avanzado a pasos muy lentos y solo por el volumen de pacientes afectado por el síndrome post-COVID-19, cifrado en millones en todo el mundo.

Con los cuadros de fatiga crónica estamos frente a entidades que Marshall Marinker llamó de alta *illness* con baja *sickness*, es decir, de sufrimiento subjetivo intenso que, carente de datos o marcadores objetivos, gozaría de muy pobre consideración social como enfermedad. Marinker fue un médico de familia británico de la tradición GP. En la década de los 70 del pasado siglo, cuando tenía lugar un vuelco en el National Health System de su país y se apuntaba a que los pacientes tomaran parte en las decisiones sobre las carteras de servicios públicos, diferenció tres estados en la enfermedad de acuerdo con su impacto objetivo, subjetivo y externo o social. En ese sentido, comenzó por señalar que con el término *disease* (traducido por enfermedad) nos referimos a esta como una entidad específica, de las que se encuentran en los libros de medicina y en las clasificaciones. En ellos se habla, por ejemplo, de *diseases of the brain*, o de *infectious diseases*. En los diccionarios de inglés, los términos *illness* y *sickness* (que aquí nos interesan particularmente) se hacen superponibles. No disponemos de una traducción al español que exprese con una sola palabra y con exactitud la diferencia entre *illness* y *sickness* que exponemos en el texto. Por eso aparecen repetidamente en inglés. En cambio, Marinker tuvo la agudeza de diferenciar el sentido de ambos, designando con *illness* al sentimiento, a la experiencia mental propiamente dicha. Se trata, por tanto, de una vivencia íntima y personal. Puede acompañar a la enfermedad objetiva en el sentido de *disease*, pero también puede aparecer como manifestación dominante en fases muy iniciales o no declaradas de aquella, e incluso ser una manifestación pura, sin enfermedad o *disease* hallada. El caso más representativo es el de los pacientes sin ninguna evidencia de enfermedad de las tradicionales orgánicas pertenecientes a la clase *disease*. Esto ha sido así en los trastornos en los

que el dolor, el sufrimiento o el cansancio son las manifestaciones dominantes o únicas. La medicina moderna se aviene mal con todo aquello que no sea objetivable. Por ello, en las situaciones en las que predominan las sensaciones o emociones, su aceptación como territorio de la patología será muy costosa y se precisará de una larga lucha para que alcancen el estatuto de enfermedad propiamente dicha. Mientras tanto, quedarán relegadas al territorio de la *illness*, de la enfermedad subjetiva.

Sickness es, en contraste con *illness*, la denominación para referirse a la visión externa del no sano o enfermo, una visión pública de lo que es la enfermedad. Esta tendría, en ese dominio exterior o público, un rol o status, una «posición negociada en el mundo», utilizando la terminología de Marinker¹⁰. Llegar a la *sickness* puede ser un tesoro; incluso pudiera no ser suficiente el reconocimiento si concurren otros factores como la edad avanzada o la cronicidad. Por tanto, los grupos de enfermedad con alta *sickness* o reconocimiento público serían las afecciones que dispongan de marcadores biológicos claros (es decir, que sean objetivas), los propios de jóvenes y los agudos. A la inversa, tendrán baja *sickness* o reconocimiento exterior los que sean subjetivos puros o dominantes (alta *illness*), prolongados y de aparición en población madura o senil. A estas alturas de la exposición, el lector ya sabe en qué grupo se colocan la fatiga crónica y las implicaciones de estas distintas consideraciones para estos pacientes.

La historia de estas enfermedades de baja *sickness* se escribe dentro de un contexto histórico y cultural, determinantes, primero, de su existencia, y luego, de su aceptación¹¹. Lo que no se nombra no existe, y, cuando se nombra, el propio nombre connota un significado. El cansancio crónico que nos ocupa puede hacerse superponible a la neurastenia de finales del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX. Este término se consolidó con la descripción de George Miller Beard de 1878, que (de acuerdo con la etimología) centra el trastorno en la existencia de agotamiento nervioso. El síntoma dominante sería el cansancio, siempre asociado a diferentes manifestaciones psíquicas (bajo ánimo, irritabilidad, insomnio) y somáticas (dolores erráticos, debilidad de predominio en piernas, disfunción sexual, etc.). Estaría ligado a las altas demandas de la vida moderna, con la exigencia de entrega y rapidez que la caracterizan. Daría lugar a alteraciones submicroscópicas neuronales, a su vez responsables de ese agotamiento y de depleción de la energía corporal. Siguiendo ese razonamiento, se propuso el uso terapéutico de electroterapia, que se generalizó entre las capas sociales altas urbanas¹². El padecimiento daba, además, una cierta aureola de prestigio social¹³,

pues se diferenciaba de entidades nosológicas próximas como la histeria, consideradas más graves y un estigma propio de las clases inferiores. El tinte social y los intereses creados en torno al trastorno parecen evidentes en el contexto de apogeo de la sociedad liberal de finales del siglo XIX. La neurastenia estuvo relacionada con la frenología, con el degeneracionismo de Morel y aun con Charcot, que lo vinculó con traumas psíquicos y habló de histeroneurastenia¹⁴.

Solo desde la segunda mitad del siglo XX ese trastorno se ha relacionado con lo biológico, coincidiendo con el desarrollo y apogeo de la gran industria farmacéutica. A la vez, ha dejado de hablarse de neurastenia, que ni siquiera figura en las clasificaciones DSM de la psiquiatría actual. Queda como parte de la historia de la medicina y la psiquiatría moderna y contemporánea, con su plétora de síntomas que coinciden con los de entidades contemporáneas ahora denominadas fatiga crónica, de la que aquí tratamos, o de otras del mismo espectro como el síndrome post-COVID-19, la fibromialgia o el síndrome de *burnout*, tal como hemos mencionado al comienzo. Neurastenia, insistimos, ha dejado de ser un término actual, para llamarse fatiga o cansancio crónico, con unas connotaciones sociales y un reconocimiento diferente. Lo normal y lo patológico van irremisiblemente vinculados con el contexto social, con la historia y con la ciencia y medicina de cada momento. No debemos olvidar que normal (en contraposición a patológico) viene del latín *norma*, que significa regla o escuadra, indicativo de que lo normal tiene mucho de ajuste a la medida de la sociedad del momento¹⁵.

Los otros cansancios

El cansancio o fatiga crónica solo podrá diagnosticarse en ausencia de otras formas de cansancio, las denominadas secundarias, bastantes de ellas intuitivas y de conocimiento general. Cuando un paciente dice «me canso», es casi un automatismo mental pensar en esos orígenes secundarios, es decir, en enfermedades subyacentes que puedan justificarlo. La mayoría pueden ser diagnosticadas con una anamnesis correcta y con una analítica simple. Nos referimos a anemias, a fallo de órganos (insuficiencia renal, hepática, cardíaca), a hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal, a alteraciones hidroiónicas, a infecciones crónicas víricas o bacterianas (VIH, hepatitis, brucelosis, tuberculosis, borreliosis) o a neoplasias de diferente localización o extensión. Citamos solo las más comunes, conocidas por cualquier médico, independientemente de su especialidad. No es nuestro

propósito revisarlas, son accesibles en tratados de patología general o médica.

Si queremos hacer, por nuestra especialidad y seguramente la de la mayoría de lectores de esta publicación, una consideración general, aunque algo más detallada, de la patología neurológica como causa de cansancio o astenia. Es un síntoma común en multitud de trastornos neurológicos, tanto centrales como periféricos. Este cansancio tiene algunas características peculiares, como la fatigabilidad que se recupera con reposo (trastornos de placa muscular como la miastenia *gravis* o el síndrome de Eaton Lambert), el empeoramiento por calor (esclerosis múltiple), las atroñas con un patrón de distribución típico (p. ej., distal en brazos y proximal en piernas en la miopatía por cuerpos de inclusión del anciano) o las manifestaciones propias del cuadro que subyace en el cansancio, que pueden ser evidentes, como ocurre en enfermos con ictus, traumatismos craneoencefálicos graves o enfermedad de Parkinson.

La fatiga aparece en enfermedades del sistema nervioso central, como las ya citadas esclerosis múltiple, ictus en su fase de estabilidad o traumatismos craneales graves. Pero también en las degenerativas, como el párkinson o las demencias de ese grupo (enfermedad de Alzheimer, frontotemporal, cuerpos de Lewy), en la epilepsia como fatiga postictal o como efecto adverso de fármacos anticonvulsivos y en las infecciones de sistema nervioso central, sobre todo en las de curso crónico. En estas formas es habitual la existencia de cansancio mental; se agrava en horas vespertinas y dificulta la concentración y la ejecución de tareas que requieran esfuerzo, como las de papel o de ordenador. Si aparece en un fondo de enfermedad degenerativa progresiva, la fatiga mental puede ser tan incapacitante como la astenia¹⁶ (Fig. 1).

Las formas periféricas de fatiga, yendo de lo más distal a lo proximal, desde la placa motora al músculo y nervio, incluyen como prototipo la miastenia, en la que la fatiga y la fatigabilidad (agotamiento con esfuerzo) pueden ser el síntoma de presentación. Empeoran con el curso de las horas y con la repetición de actividad, que tiende a evitarse. Otro tanto puede decirse del síndrome de Eaton-Lambert, habitualmente paraneoplásico (pulmón, linfomas), con arreflexia (a diferencia de la miastenia, donde se preservan los reflejos de estiramiento muscular) y con síntomas asociados de disautonomía, que por sí misma produce y empeora el cansancio. Las miopatías producen también cansancio, dato característico y consecuencia lógica de la pérdida de fibras y masa muscular, generalizado en algunas, selectivo y con distribución característica en otras. Hemos mencionado la miositis



Figura 1. El viejo guitarrista ciego, de Pablo Picasso (1903). Instituto de Arte de Chicago, EE.UU. Se aprecia la caída y pérdida generalizada de tono muscular, más evidente en la mitad superior: cuello, tronco y brazos y manos. El espectador intuye una desproporción entre la calidad del óleo de Picasso y la música hecha por este guitarrista, de aspecto débil y cansado.

por cuerpos de inclusión. En este capítulo pueden añadirse otras miopatías: inflamatorias, como la polimiositis y la dermatomiositis, formas con componente genético (distrofias musculares, parálisis periódicas por canalopatías) y las citopatías mitocondriales, estas con miopatía y debilidad con cansancio como manifestación habitual dominante. En el grupo de enfermedades neurológicas periféricas causantes de cansancio se incluyen además las polineuropatías, en formas tóxicas, carenciales, metabólicas, inflamatorias y autoinmunes (Guillain-Barré y formas crónicas, como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica); cursan con manifestaciones propias, que normalmente orientan al diagnóstico: síntomas sensitivos (parestias en guante/calcaetín), dolor de parecida distribución, debilidad en las mismas zonas y síntomas autonómicos¹⁷.

Entre las causas neurológicas quedan por mencionar dos grupos tradicionales más. El primero son los trastornos disautonómicos, como las atrofas multisistémicas (degenerativa, con parkinsonismo, amiotrofas y síndrome cerebeloso asociados), o el fallo autonómico, ya sea este primario (como en el POTS [taquicardia postural con ortostatismo]), o secundario (p. ej., por diabetes *mellitus* o por fármacos). En todos ellos la fatiga es secundaria a la inestabilidad cardiovascular y, probablemente, a disfunción metabólica asociada; puede ser muy intensa y más incapacitante aún que la disautonomía, como ocurre en las formas graves y persistentes de POTS. El segundo grupo tradicional de enfermedades neurológicas que nos quedaba por mencionar son los trastornos de sueño, tanto por insomnio (primario o secundario), como por somnolencia diurna (narcolepsia, apnea de sueño) (Tabla 1, que resume la información clínica). Cualquier persona ha sufrido alguna vez insomnio adaptativo y es probable que muchas conozcan el síndrome de *jet lag*. Todas, incluido el autor que escribe, están familiarizadas con la sensación de cansancio que se siente, físico y mental. Cualquier médico que haga guardias sabe bien de lo que hablamos. Puede ser agotador y vivirse con ansiedad y miedo, aumenta el riesgo de errores, de caídas y de accidentes, y ello, en particular, en situaciones laborales en las que esto es difícilmente evitable, como los trabajos nocturnos o, los que, siendo diurnos, tengan una demanda de esfuerzo desproporcionada a las capacidades.

Heridas abiertas en la comprensión social y médica del cansancio.

Conclusión

En escenarios como los que acabamos de mencionar, de alta demanda de esfuerzo físico y mental, suele haber, por añadidura, estrés asociado. Esto genera un círculo vicioso, porque el propio estrés es causa de fatiga física y mental por sí mismo, pues da lugar a activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con la consecuente descarga de catecolaminas y esteroides y, con estos, a hiperfunción autonómica, la misma que generaba el cansancio en las disfunciones autonómicas primarias tipo POTS. Por tanto, el cansancio mantenido dará lugar a estrés, y, con este, a más cansancio, incluso estos a ansiedad y depresión y, así, a sucesivos círculos de retroalimentación que permiten entender que el sujeto estresado, el cansado, el deprimido o el que sufra varias de estas condiciones a la vez, se queje, como manifestación esencial, de fatiga física y mental.

Si no se reconoce la entidad de estos cuadros se estará ante uno de los trastornos que más arriba delimitábamos como de baja o nula aceptación social (baja *sickness*), y ello teniendo la más alta *illness* o vivencia íntima (subjetiva) del sufrimiento. Esto puede continuar por un camino que lleve a la estigmatización del sujeto, incomprendido en su entorno, que acabará por perder la autoestima (a menospreciarse por su debilidad); con ello estaría, si cabe, más deprimido y cansado. La estigmatización es la marca colectiva cultural que da un tinte social negativo al cansancio y al sufrimiento asociado. Queda mucho camino para que, desde la medicina y la neurología, igual que desde la sociología y el derecho laboral, estos trastornos, primero, se acepten, para después consolidarse como enfermedades propias, graves y de alto impacto en individuos, grupos y sociedad¹⁸.

Resulta evidente que el cansancio se vive como una experiencia mental, tal como venimos diciendo al repetir la mención a la vivencia personal e íntima del sufrimiento que genera. Así que parece natural preguntarse cuál es la respuesta del cerebro ante aquella, y, en concreto, qué zonas se activan, qué mecanismo subyace y cuál es su significado. A estos efectos, se dispone de bibliografía que apunta a un doble hallazgo: en primer lugar, un déficit de activación en regiones integradoras de la actividad motora, específicamente en las áreas de unión tampo-parietales, que estarían desajustadas o con *mismatch* respecto a la corteza motora primaria. Esta permanecería excitable (incluso sin que exista actividad muscular), indicando que la red motora seguía activa y que no era, por tanto, la causa de la falta de rendimiento; en segundo lugar, existe un exceso de reclutamiento de áreas normalmente no activas en el esfuerzo muscular: en el troncoencéfalo, en áreas subcorticales y en frontales no motoras^{19,20}. Con los datos de los estudios, incluido un metaanálisis²¹, se interpreta que puedan existir deficiencias en las redes neuronales centrales que coordinan el esfuerzo, desde su percepción hasta su mantenimiento o la integración sensitivo-motora. A su vez, se ha sugerido que esos cambios podrían ser consecuencia de una bajo acoplamiento neurovascular y metabólico, de manera que el cansancio no sería (solo) un asunto de «menos músculo» o de limitación de voluntad. No obstante, hay que especificar que estamos ante estudios hechos con pocos pacientes, distinta metodología, diferentes exploraciones cerebrales (funcionales, morfológicas o metabólicas) y con casos correspondientes, casi siempre, a formas primarias de cansancio crónico, sobre todo post-COVID-19. De manera que parece precipitado extraer conclusiones válidas con esos datos. En

Tabla 1. Rasgos diferenciales del cansancio neurológico central y periférico

	Cansancio central	Cansancio periférico
Definición	Déficit de activación, motivación o control	Fallo de transmisión nerviosa o muscular que impide mantener la contracción
Mecanismo	Reducción del impulso motor Descoordinación de atención Alteración de varios neuromediadores (serotonina, dopamina, noradrenalina)	Fallo de transmisión de la membrana del nervio Fallo de placa Depleción energética y acúmulo de metabolitos tóxicos
Manifestaciones clínicas	Frecuente cansancio mental y emocional asociados (dificultades de concentración, lentitud mental, apatía) Desproporcionado a esfuerzo Escasa mejoría con reposo Exploración normal, salvo hallazgos etiológicos	Patrón de distribución propio de su origen (nervio, músculo, placa) Debilidad objetiva Proporcional al esfuerzo Mejora con reposo Empeora con repetición Raro el cansancio mental y emocional Puede ser la manifestación única
Etiología	Esclerosis múltiple (empeora con calor) Enfermedad de Parkinson Epilepsia (tras crisis o por fármacos) Ictus (fatiga postictal) Demencias degenerativas Tumores malignos, primarios o secundarios Enfermedad de motoneurona Alteraciones de sueño (narcolepsia, apnea de sueño, insomnios) Depresión de causa neurológica	Polineuropatías: Axonales, desmielinizantes o mixtas Cualquier origen Síntomas motores, sensitivos y autonómicos Enfermedad de placa motora: Miastenia (cansancio/clauidicación dominantes) Eaton-Lambert (arreflexia, disautonomía, paraneoplásico) Miopatías: Diferentes orígenes Patrón y atrofas típicos Curso: agudo (polimiositis), crónico (distrofias) o episódico (canalopatías)

consecuencia, siguen sin aclararse el mecanismo íntimo, los factores subyacentes que activan la enfermedad y las vías que puedan abrir la posibilidad de ofrecer terapéuticas suficientemente fundamentadas.

Con el cansancio estamos ante entidades heterogéneas que, desde diferentes causas, convergen hacia manifestaciones comunes en las que la astenia, el agotamiento, la fatiga mental y las alteraciones emocionales asociadas generan una incapacidad que puede llegar a anular al sujeto, exhausto física y mentalmente y en sus emociones. No conocemos bien su fisiopatología y carecemos de terapias que ofrezcan posibilidades de mejora suficientes como para volver a una situación próxima a la premórbida. Todo apunta a que estamos ante distintos subgrupos de pacientes, por perfilar. Generalmente, son evaluados de manera dispar e insuficiente desde el punto de vista cuantitativo. En tales escenarios, necesitados de investigación amplia, y es destacable, además, el fondo cultural y sociológico que impregna estos procesos, pues con frecuencia lleva a un pobre reconocimiento colectivo y a la estigmatización. De manera que el polimorfismo y lo poliédrico de este asunto se complementa con un añadido de factores socioculturales que limita aún más las expectativas de estos enfermos y que, desde ámbitos diversos (que incluyen la medicina y la neurología), este autor cree que deberíamos cambiar.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este trabajo 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

1. Diccionario etimológico castellano en línea. Cansancio [Internet]. De Chile.net. [citado 6 dic 2025]. Disponible en: <https://etimologias.dechile.net/?cansancio>
2. Real Academia Española. Fatiga [Internet]. Diccionario de la lengua española. [citado 6 dic 2025]. Disponible en: <https://dle.rae.es/fatiga>

3. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline NG206. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2021 [acceso 07/12/2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>
4. Agarwal P, Friedman JK. Reframing encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Biological basis of disease and recommendations for supporting patients. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(15):1917. doi: 10.3390/healthcare13151917
5. Scheibenbogen C, With KJ. Key pathophysiological role of skeletal muscle disturbance in post COVID and myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Accumulated evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(1):e13669. doi: 10.1002/jcsm.13669
6. Wang JH, Choi Y, Lee JS, Hwuang SJ, Gu J, Son C-G. Clinical evidence of link between gut microbiome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a retrospective review. *Eur J Med Res*. 2024;1;29(1):148. doi: 10.1186/s40001-024-01747-1
7. Joseph P, Pari R, Miller S, Warren A, Stovall MC, Squires J, et al. Neurovascular dysregulation and acute exercise intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled trial of piridostigmine. *Chest*. 2022;162:1116-26. doi: 10.1016/j.chest.2022.04.146
8. Tirano SI, Ichikawa Y, Sato B, Takefuji Y, Satoh F. Successful treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome using hydrogen gas: four case reports. *Med Gas Res*. 2024;14:84-6. doi: 10.4103/2045-9912.385441
9. Park JW, Park BJ, Lee JS, Lee EJ, Ahn YC, Son CG. Systematic review of fatigue severity in ME/CFS patients: insights from randomized controlled trials. *J Transl Med* 2024; 28;22(1):603. doi: 10.1186/s12967-024-05390-6
10. Marinker M. Why make people patients? *J Med Ethics* 1975;1:81-4.
11. Gracia D. Como arqueros al blanco. Madrid: Editorial Triacastela; 2006. pp. 154-168.
12. Oliveira Lima A. Historia conceptual de la neurastenia. *Anuario de Investigaciones (Facultad de Psicología, UBA) [Internet]*. 2023;30:143-53. Disponible en: https://www.psi.uba.ar/publicaciones/anuario/trabajos_completos/30/de_oliveira.pdf
13. Álvaro González LC. Azorín ante la enfermedad y la medicina de su tiempo. *Confesiones de un neurasténico*. *Neurosci Hist*. 2026 (en prensa).
14. Berrios GE. Historia de los síntomas de los trastornos mentales [Internet]. *Academia [acceso 08/12/2025]*. Disponible en: https://www.academia.edu/31639329/Berrios_German_E_Historia_De_Los_Sintomas_De_Los_Trastornos_Mentales_pdf
15. Álvaro González LC. Recorrido histórico por los conceptos normal/patológico y salud/enfermedad. *Neurosci Hist*. 2024;12:1-19.
16. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:662-75. doi: 10.1038/nrneurol.2017.117
17. Penner IK, Grothe M, Chan A. Fatigue: a common but poorly understood symptom in neurological and non-neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(12):706-20. <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01153-z>
18. Álvaro González LC. Aclarando los conceptos de sufrir y de sufrimiento. *Escenarios del padecer (Capítulo 1)*. En: Álvaro González LC. *Anatomía del sufrimiento*. Sevilla: Editorial Caligrama; 2026 (en prensa).
19. Walitt B, Sing A, LaMunion SR, Hallett M, Jacobson S, Chen K, et al. Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome ME/CFS. *Nat Commun*. 2024;15:907. doi: 10.1038/s41467-024-45107-3
20. Kaur R, Greely B, Ciok A, Mehta K, Tsai M, Robertson H, et al. A multimodal magnetic resonance imaging study on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: feasibility and clinical correlation. *Medicina (Kaunas)*. 2024;22;60(8):1370. doi: 10.3390/medicina60081370
21. Shan YZ, Barnden L, Kwiatek RA, Bhuta S, Hermens DF, Lagopoulos J. Neuroimaging characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. *J Transl Med*. 2020;18:335. doi: 10.1186/s12967-020-02506-6

Μυελός (myelós, médula) en *Timeo* 69b-76e como interfaz alma-cuerpo: la neurociencia de Platón

Μυελός (myelós, marrow) in *Timaeus* 69b-76e as a soul-body interface: Plato's Neuroscience

Hans Contreras-Pulache^{1*}, Gadwyn Sánchez-Félix¹, Bertha Navarro-Navarro², Marco A. Chávez-Chuquín³, Flor de Fatima Barrios-Orderique⁴, Nelly Lam-Figueroa¹ y Jeel Moya-Salazar¹

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; ²Facultad de Educación, Universidad Nacional Federico Villarreal; ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ciencias y Humanidades; ⁴Facultad de Educación, Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima, Perú

Resumen

Introducción: En este estudio pionero se explora la presencia de la neurociencia en el diálogo tardío de Platón titulado *Timeo*. Esta investigación establece un vínculo esencial y hasta ahora poco reconocido entre Platón y los orígenes de la neurociencia. **Método:** En este estudio cualitativo se analiza el fragmento (69b-76e) del *Timeo*, empleando una edición estándar en español (Biblioteca Clásica de Gredos, Tomo VI, traducción de María Ángeles Durán y Francisco L. Lisi). **Resultados:** La fisiología platónica, expuesta en el *Timeo*, sostiene que, en el ser humano, la conexión alma-cuerpo se asienta en la tripartición de una parte del cuerpo llamada «médula» (μυελός, mielós) que hace referencia al sistema nervioso (anatómicamente: sistema nervioso central). Para Platón el sistema nervioso es tripartito debido a la naturaleza tripartita del alma, y dicha tripartición asegura una continuidad que resuelve la dualidad mortal-inmortal y alma-cuerpo. **Conclusiones:** *Timeo* sería muy probablemente el registro documental más antiguo en donde se encuentra extensamente desarrollada una neurociencia. La neurociencia de Platón se sostiene en un aserto: la tripartición del sistema nervioso. Este hallazgo propone una visión distinta del sistema nervioso y proporciona un nuevo marco para entender los orígenes de la neurociencia.

Palabras clave: Alma. Cerebro. Encéfalo. Historia. Médula. Tripartición.

Abstract

Introduction: In this groundbreaking study, the presence of neuroscience in Plato's late dialogue titled *Timaeus* is explored. This research establishes an essential and hitherto little-recognized link between Plato and the origins of neuroscience. **Method:** A qualitative approach and hermeneutic design are employed to analyze the fragment (69b-76e) of *Timaeus*, using a standard Spanish edition (Biblioteca Clásica de Gredos, Volume VI, translated by María Ángeles Durán and Francisco L. Lisi). **Results:** Platonic physiology, as presented in *Timaeus*, posits that in humans, the soul-body connection is rooted in the tripartition of a body part called "marrow" (μυελός, myelos), which refers to the nervous system (anatomically: central nervous system). The nervous system, according to Plato, is tripartite due to the tripartite nature of the soul, and this tripartition ensures a continuity that resolves the mortal-immortal and soul-body duality. **Conclusions:** *Timaeus* would very likely be the oldest documented record where a neuroscience is extensively developed. Plato's neuroscience is grounded in the assertion of the tripartition of the nervous system. This discovery proposes a different view of the nervous system and provides a new framework for understanding the origins of neuroscience.

Keywords: Brain. Encephalon. History. Marrow. Soul. Tripartition.

***Correspondencia:**

Hans Contreras-Pulache

E-mail: hcontreraspulache@gmail.com

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-02-2025

Fecha de aceptación: 24-03-2026

DOI: 10.24875/KRANION.M26000126

Disponible en internet: 12-06-2026

Kranion. 2026;21(1):40-46

www.kranion.es

Introducción

Platón es probablemente la figura más emblemática de la filosofía antigua^{1,2}. Su vida temprana se confunde con parte de la mitología griega, lo cual es esperable en alguien de la Edad Antigua³. Platón desarrolló la forma literaria del diálogo filosófico, transformándola hasta crear una forma propia⁴. Su obra consiste en varios diálogos, cuyo número exacto genera debate, pero es claro que nunca escribió fuera de esta forma⁵. La duda sobre si sus escritos son literatura, ficción o crónica de ideas persiste, pero la profundidad de sus diálogos, por ejemplo, ha hecho que pensar en Sócrates sea considerar lo que Platón hizo decir a Sócrates⁴.

La obra de Platón no es homogénea; no hay un solo Platón^{6,7}. Según la literatura especializada, la trayectoria de Platón se resume en tres momentos clave⁴. El primer Platón se representa en los diálogos tempranos, donde se considera que más que las ideas de Platón, se encuentran las ideas de Sócrates recogidas por él^{3,4}. El segundo momento, con diálogos como *República* y *Fedro*, muestra a un Platón maduro con planteamientos propios, como la teoría de las ideas⁴. El tercer momento, con diálogos tardíos como *Timeo* y *Leyes*, presenta a un Platón mayor, trascendiendo la influencia de Sócrates y mostrando un monismo materialista^{6,8}.

Es probable que Platón escribiera sus diálogos para ser estudiados en la Academia, su protouniversidad^{9,10}. El último Platón es el más desconocido, y el gran público suele referirse solo al primero⁶. El contraste entre el primer y el tercer Platón es rotundo⁶. El primer Platón tiene como héroe a Sócrates, mostrando un dualismo irreductible en las personas. El tercer Platón, sin Sócrates como principal interlocutor, cree en un monismo materialista, integrando la parte inmortal y la mortal en una sola unidad^{6,8,11}.

Inequívocamente, la neurociencia es un producto cultural reciente, pero de modo general la neurociencia puede ser considerada como un conjunto de saberes orientados a la comprensión del sistema nervioso^{12,13}. En ese sentido, hay una neurociencia en Platón, específicamente la neurociencia de Platón se encuentra en el diálogo *Timeo*, en el pasaje 69b-76e.

El diálogo *Timeo* está centrado en el discurso de Timeo sobre la creación del universo (primera parte) y de las personas (segunda parte), y ha recibido una mayor atención la primera que la segunda de sus partes¹⁴⁻²¹. Es justamente en esta segunda parte donde encontramos la neurociencia de Platón que, en esta investigación se procederá a desvelar.

Método

Diseño del estudio

Este es un estudio cualitativo con un enfoque hermenéutico que se centra en la interpretación de textos. La investigación se basa en la exégesis del fragmento (69b-76e) del diálogo platónico *Timeo*, utilizando la edición en español de la Biblioteca Clásica de Gredos, Tomo VI, traducción de María Ángeles Durán y Francisco L. Lisi⁵.

Caso de estudio

El fragmento seleccionado (69b-76e) es conocido por su relación con la constitución del cuerpo humano en diversas guías de lectura^{18,19,22-24}. En esta sección se encuentra el hallazgo que se revela como la neurociencia de Platón, un aspecto previamente no explorado. Aunque Hipócrates es destacado en revisiones específicas sobre el sistema nervioso en la época griega²⁵⁻²⁹, se sugiere aquí por primera vez que Platón también contribuyó a la comprensión del sistema nervioso.

El pasaje de *Timeo* 69b-76e se divide en tres partes. La primera describe la tripartición del alma y la presencia del cuerpo visceral (69b-72e), la segunda trata sobre la tripartición de la médula (usando el término *μυελός*, mielós: 72e-73d), y la tercera trata sobre la presencia del resto del cuerpo, es decir, el cuerpo somático (73e-76e). Se sugiere que Platón equipara «médula» (*μυελός*) con lo que la anatomía clásica llama «sistema nervioso central» (encéfalo y médula espinal). Platón propone que la tripartición de la médula refleja la tripartición del alma, estableciendo una conexión entre ambos aspectos.

Procesamiento y análisis de datos

Los resultados se dividen en tres partes, reflejando la estructura del pasaje analizado. La primera parte se centra en la operación de los dioses (Explicación I: cuerpo visceral y tripartición del alma: 69b-72e), la segunda parte aborda la operación del demiurgo (Explicación II: la médula tripartita: 72e-73d), la tercera parte, por el demiurgo (Explicación III: la constitución del componente somático del cuerpo: 73e-76e). Cada vez que Platón menciona «médula» se interpreta como «sistema nervioso» (es decir: el encéfalo y la médula espinal como una unidad). Además, se proporciona una síntesis gráfica y una guía de lectura para orientar al lector en la profundización del estudio y análisis del hallazgo.

Resultados

Explicación I. Cuerpo visceral y tripartición del alma (69b-72e, los dioses)

En el tórax, los dioses colocaron órganos cruciales para el alma belicosa, como el corazón y los pulmones. *Timeo* desarrolla un argumento sobre la fisiología respiratoria y cardiovascular, describiendo el pulmón como «débil y sin sangre», lleno de «cavidades interiores agujereadas como esponjas». Este sirve como «almohadilla» para el corazón, encarnando al alma belicosa que «bulle», «se excita» y «sufre». Además, el corazón actúa como el «nudo de venas y fuente de la sangre», impulsándola «por todos los miembros».

En el vientre, los dioses asignaron un espacio para el alma apetitiva, lejos de la «acrópolis» y «atada» para controlar su naturaleza indócil. La lejanía entre el alma inmortal y el alma mortal apetitiva asegura la reflexión tranquila del elemento superior, evitando «ruido y alboroto».

En este contexto, el hígado y el bazo se colocaron como elementos conjugados y complementarios, reflejando los pensamientos provenientes de la inteligencia. El hígado, durante la noche y el sueño, presenta «el don de adivinación».

La separación entre el alma mortal apetitiva y el alma irascible, aunque cercanas, impide su contacto directo. El alma irascible se comunica directamente con el alma inmortal, mientras que el contacto entre el alma mortal apetitiva se realiza de modo reflejo, separadas por el diafragma.

Explicación II. La médula tripartita (72e-73d, el demiurgo)

Hasta el momento (72e), la construcción del cuerpo humano ha sido obra de los dioses. *Timeo* introduce la necesidad de un segundo elemento corporal, la «médula», con una naturaleza diferente al cuerpo previamente expuesto.

La médula, distinta en naturaleza y origen, está constituida por «triángulos primordiales». Al mismo tiempo, «dividió la médula misma directamente en tantas y tales figuras cuantas y cuales especies de alma iba a poseer». Esta parte del cuerpo (la médula) está vinculada a la tricotomía del alma (expuesta en 69d-72e), siendo el lugar donde se «implantan y atan» las partes del alma inmortal y mortal. De este modo, la simiente divina (el alma inmortal) se «implantó y ató» a la parte «totalmente circular» de la médula (llamada «cerebro»); y para los dos componentes constitutivos del alma mortal, dividió el resto de la médula en partes «al mismo tiempo esféricas

Tabla 1. Guía de lectura (*Timeo* 69b-76e)

<p>Explicación I. Cuerpo visceral y tripartición del alma (69b-72e, los dioses)</p> <p>69d. El encéfalo: un principio inmortal del alma.</p> <p>69d. El tronco y las extremidades: un vehículo hacia el alma mortal.</p> <p>69d. La composición de otra especie del alma.</p> <p>69d. Desde el placer hasta la seducción de la esperanza.</p> <p>69d. El alma mortal: una necesidad entre la sensibilidad irracional y el deseo.</p> <p>69e. El istmo: entre dos especies de alma.</p> <p>69e. El tronco: contenedor del género mortal.</p> <p>69e. La división del tórax.</p> <p>69e-70a. El diafragma: entre el antagonismo del alma mortal.</p> <p>70a. La valentía y el coraje.</p> <p>70b. El corazón.</p> <p>70b. La habitación de la guardia.</p> <p>70c-70d. El pulmón.</p> <p>71b. Otra parte del alma: entre el diafragma y el ombligo.</p> <p>71b. El hígado: entre la dulzura y la amargura.</p> <p>71d. Una parte buena del alma habita en el hígado.</p> <p>71d. La irracionalidad humana.</p> <p>72a. El intérprete.</p> <p>72b. El bazo: un purificador natural.</p> <p>72d. La cuestión de lo mortal y lo divino del alma.</p> <p>72d. La naturaleza de la explicación.</p>
<p>Explicación II. La médula tripartita (72e-73d, el demiurgo)</p> <p>72e. Una investigación pendiente.</p> <p>73a. Una cavidad llamada inferior.</p> <p>73b. Creación de los huesos y la carne.</p> <p>73b. Los triángulos primordiales: generadores de aire, fuego, tierra y agua.</p> <p>73b-73e. Tripartición del alma.</p> <p>73c. La médula y su posesión de especies del alma.</p> <p>73d. El encéfalo: parte esférica de la médula espinal.</p>
<p>Explicación III. El componente somático del cuerpo (73e-76e, el demiurgo)</p> <p>73e-76e. El resto del cuerpo.</p> <p>73e. El sistema óseo: cobertura del alma tripartita.</p> <p>74a. Las articulaciones.</p> <p>74b. Los tendones y la carne: responsables de la flexibilidad del cuerpo.</p> <p>74b. La función de la carne.</p> <p>75a. La carne y la inteligencia.</p> <p>75a. La lengua.</p> <p>75c. La cabeza: sensible e inteligente.</p> <p>75d-75e. Lo necesario y lo mejor.</p> <p>76a. La piel.</p> <p>76b. El pelo en la piel.</p> <p>76e. Los cabellos y las uñas.</p>

y oblongadas». Es decir: la naturaleza de la médula es tripartita. La médula, en su condición tripartita, refleja la tricotomía del alma, estableciendo así la «neurociencia de Platón».

Explicación III. El componente somático del cuerpo (73e-76e, el demiurgo)

El demiurgo completa el cuerpo humano alrededor de la médula, usando médula como uno de los insumos,

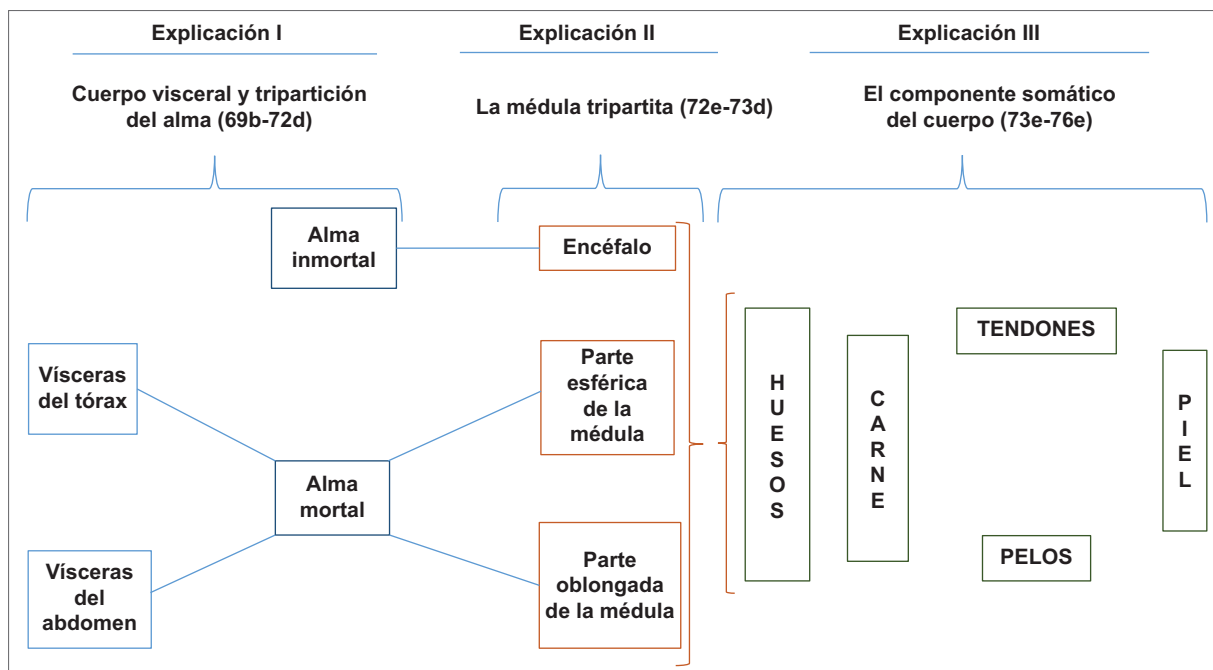


Figura 1. La neurociencia de Platón (*Timeo*: 69b-76e).

y constituyendo el componente somático del cuerpo: los músculos (la carne), los huesos, la piel, los pelos, etcétera.

Para detalles específicos, la [tabla 1](#) proporciona una guía de lectura, y la [figura 1](#) brinda una síntesis gráfica de los pasajes de *Timeo* 69b-76e.

Discusión

Nuestros resultados revelan un aspecto hasta ahora desapercibido en la obra crítica relacionada con Platón, específicamente en el diálogo *Timeo*. Este hallazgo no ha sido tema común en el análisis del *Timeo*, como lo demuestran importantes tratadistas clásicos^{19,23,30,31}. Por ejemplo, Alfred Taylor destaca dos puntos fundamentales en el pasaje comentado: la continuidad encéfalo-médula y un marcado encefalocentrismo. Taylor afirma: «*The two points of first-rate importance in the account which follows are (1) that the continuity of brain and spinal cord is recognized, and (2) that the brain is made the centre of the whole organism*» (p. 518)²⁴. Sin embargo, los resultados aquí presentados contrastan significativamente con esta afirmación, considerando correcto solo el primer punto de Taylor y rechazando el segundo como un error evidente.

Es relevante contextualizar el supuesto encefalocentrismo en la época de Platón, donde la neurociencia podría haber sido encefalocéntrica debido a la presencia e influencia marcada de Hipócrates²⁹. Se sugiere que Platón pudo haber tenido acceso a los textos de Hipócrates, según la afirmación de Galeno, un médico romano notable del siglo II, quien sostiene que Platón estudió medicina con Hipócrates²⁰. La perspectiva hipocrática era claramente encefalocéntrica y se encuentra expuesta esencialmente en la obra *Sobre la enfermedad sagrada*. En Hipócrates no hay mayores referencias al sistema nervioso en su totalidad, sino exclusivamente al encéfalo en específico³². No obstante, según los resultados aquí presentados, Platón va más allá al establecer una continuidad necesaria y obligatoria entre el encéfalo y la médula espinal. En otras palabras, no abraza un enfoque encefalocéntrico, sino que orienta su visión hacia una consideración del sistema nervioso como una unidad continua entre el encéfalo y la médula espinal, es decir, el sistema nervioso integral.

Dentro de la recepción crítica del pasaje *Timeo* 69b-76e, destacan las interpretaciones de Luc Brisson y Thomas Johansen. Brisson reconoce la médula como una parte clave del cuerpo, resaltando su condición de origen, pero no identifica la médula con el sistema nervioso²². Johansen se centra en la tripartición del alma y

el cuerpo, y es probablemente uno de los autores que más cerca está de lo que aquí se ha presentado como hallazgo³³. En ese sentido, se puede entender su defensa del *Timeo* como un diálogo que expone el más desarrollado esquema platónico («*the most developed account*») de la interacción cuerpo-alma, tanto como para dejar atrás la visión clásica de un Platón sesgada en contra del cuerpo («*rethink the image of Plato as enemy of the body*» [p.159]) o, de plano, un Platón dualista (posiciones estas que juzga como visiones incompletas de la filosofía platónica o «*a seriously incomplete picture*»). Además, Johansen destaca la presencia de la médula como el lugar que estabiliza el alma-cuerpo («*[the marrow] as the place where the soul and the body are tied together, the marrow is crucial to our understanding of soul-body interaction*» [p. 150]). A pesar de esta acertada anotación, no llega este autor a vislumbrar la equivalencia, de raigambre (neuro)anatómica, entre médula y «sistema nervioso», y así, pasa por alto, el rol que le ofrece Platón al sistema nervioso. Por esto último, en lugar de reclamar para Platón un lugar dentro de la historia de la neurociencia (lo que aquí resaltamos como la presencia de una neurociencia en Platón), Johansen solo llega a reclamar para el *Timeo* un puesto en la historia de la psicología filosófica («*the Timaeus deserves more than a mention in the history of philosophical psychology*» [p. 159]). Según los resultados aquí presentados, este reclamo de Johansen puede hacerse más radical: no solo ubicando a Platón en los anales de la psicología especulativa, sino como un autor que funda una (sino la primera) neurociencia histórica.

En contraste con la crítica esencialmente no hispanohablante, Jorge Cano, en su tesis doctoral, aborda profundamente la fisiología platónica y el *Timeo*, reconociendo los aportes científicos del diálogo²⁰. A pesar de sus varios aciertos, cuando Cano analiza la presencia de la médula reconoce que es el «elemento orgánico que debía ser considerado principal dentro del cuerpo» (p. 325), o también que es «la más perfecta muestra de la intervención divina en la configuración fisiológica del cuerpo humano» (p. 325); sin embargo, incurre en el mismo sesgo de Taylor, al resaltar el encefalocentrismo en Platón («Platón afirma la primacía del cerebro sobre el resto de partes [del cuerpo]» [p. 392]), o incluso un cerebrocentrismo (lo que es peor, pues Platón nunca hace referencia al cerebro sino al encéfalo). La clave en el cuerpo humano, como bien se percata Cano es la médula, pero lo que afirmamos es que es por la condición de continuidad e integralidad del encéfalo y la médula espinal, no por exclusividad del encéfalo. La primacía del encéfalo no debe verse como exclusividad del encéfalo, a la luz del diálogo *Timeo*, no

hay argumentos para creer que hay encefalocentrismo (menos cerebrocentrismo) en la neurociencia de Platón.

Las interpretaciones y traducciones (al español) realizadas del *Timeo* a menudo sugieren una confusión o desconocimiento en cuanto a dos nociones neuroanatómicas básicas. Primero, no es lo mismo cerebro que encéfalo, y Platón, en el *Timeo*, nunca dice «cerebro» sino «*εγκέφαλος*» (enkéfalos), es decir, «encéfalo»; y segundo, existe entre el encéfalo y la médula espinal una continuidad y unicidad, y que el término «médula» (*μυελός*) hace referencia a ambas estructuras integradas, es decir: a la totalidad del llamado (neuroanatómicamente) sistema nervioso. Esto se cumple para todas las ediciones en español del diálogo *Timeo* que se han podido consultar, y amerita un futuro desarrollo más amplio en próximas investigaciones.

Platón, en el *Timeo* 69b-76e, presenta una médula con una constitución tripartita que resuelve la dualidad alma-cuerpo³⁴. Este enfoque refuta la noción de que Platón sea definitivamente un dualista^{6,9}. Se revela que Platón, lejos de ser dualista, propone un monismo no clásico: la neurociencia de Platón. Este enfoque monista no solo es compatible con una neurociencia del cuerpo, sino que coloca a Platón como uno de los padres olvidados de la neurociencia.

La importancia documental del *Timeo* para la historia de las neurociencias radica en su descripción detallada y completa, una rareza dada la escasez de material preservado de épocas antiguas^{35,36}. En este contexto, el *Timeo* se revela como una exposición temprana y extensa de lo que podría considerarse la primera neurociencia de la historia. El reconocimiento de este hallazgo podría tener implicaciones significativas, sin duda, en el estudio interdisciplinario de la historia de una disciplina (las neurociencias), tanto como en la disciplina en sí misma.

Una de las limitaciones de este estudio es su estrecho enfoque en el pensamiento de Platón y en la neurociencia tal como se presenta en el *Timeo*. Las ideas científicas desarrolladas en diálogos anteriores y posteriores del mismo autor merecen ser consideradas en investigaciones futuras. A la luz de lo aquí expuesto, resultaría particularmente enriquecedor vincular este análisis con la historia general de la comprensión del sistema nervioso, fuera de Platón. Por ejemplo, podría explorarse cómo la unidad funcional del sistema nervioso, reconocida por Platón en el *Timeo*, se refleja y continúa en Aristóteles, en Galeno y en toda la anatomía científica posterior. En la actualidad se reconoce sin lugar a duda la continuidad del encéfalo y la médula espinal, esa continuidad ya estaba presente en Platón. Por otro lado, el sistema nervioso visto a los ojos del diálogo *Timeo* revela que el sistema nervioso es tripartito (no solo

el alma). Más bien, según Platón: la médula es tripartita porque el alma es tripartita. Cuando se construye la médula, siguiendo el diálogo *Timeo* 73d, el demiurgo la divide en tantas partes como partes tiene el alma. Urge explorar la tradición tripartita aplicada a la explicación del sistema nervioso, como la de Iván Pavlov (tres niveles de la actividad nerviosa), Sigmund Freud (modelo estructural de las tres instancias del aparato psíquico), Paul MacLean (encéfalo triuno), Alexander Luria (tres unidades funcionales del cerebro), y, entre otros, Pedro Ortiz Cabanillas (tres niveles del sistema nervioso y de la vida humana). Frente a esta posición tripartita podríamos ubicar a las posiciones bipartitas (que suelen ser más conocidas y gozan de la promoción hegemónica) que tienden a considerar la naturaleza de las personas como una dualidad en conflicto o tensión: emoción-razón, irracional-racional, impulso-inteligencia. Las lógicas tripartitas, en contraste con las bipartitas, ameritan una investigación mayor y más profunda a fin de dar cuenta de todas sus aristas e impactos.

La neurociencia de Platón aquí propuesta puede arrojar luz nueva sobre ciertos hechos históricos, como el desconocimiento anatómico de los nervios previo a la llamada edad de oro griega de la anatomía, inaugurada por Herófilo de Calcedonia y Erasístrato de Ceos (los primeros en identificar los nervios como tales). Es posible que, en tiempos de Platón, la actual distinción entre sistema nervioso central y sistema nervioso periférico no tuviera sentido, dado que sin la noción anatómica precisa de «nervio», el sistema nervioso habría sido comprendido esencialmente como encéfalo y médula espinal. En ese contexto, lo que hoy llamamos sistema nervioso central constituiría una referencia totalizante al sistema nervioso en su conjunto.

Otra limitación de esta investigación es haberse restringido al trabajo a una edición en español del diálogo platónico. Resulta urgente contrastar los hallazgos aquí presentados desde un enfoque filológico, en particular mediante un análisis del origen, uso y matices del término griego *μυελός* (*myelós*), traducido como «médula». Si bien esta investigación se ha basado en la traducción de María Ángeles Durán y Francisco L. Lisi (ed. Gredos), lo planteado se sostiene de manera consistente en otras traducciones al español disponibles, como las de Zamora Calvo, Pérez Martel, y, entre otras, García Bacca. Sin embargo, queda pendiente una exploración más amplia del pasaje en traducciones a otros idiomas y, de manera ideal, un examen directo del texto griego original. Este abordaje permitirá refinar y consolidar la interpretación conceptual del sistema nervioso propuesta en el *Timeo* desde una perspectiva más precisa y rigurosa.

En resumen, se sugiere la presencia de una neurociencia en Platón, específicamente en el diálogo *Timeo* 69b-76e. Este enfoque (que es, además, una neurociencia del cuerpo) resuelve la dualidad alma-cuerpo de manera no clásica, estableciendo una continuidad necesaria entre el encéfalo y la médula espinal. A pesar de que algunos tratadistas han tocado temas relacionados con el *Timeo* 69b-76e, ninguno ha identificado la neurociencia de Platón de la manera presentada aquí. La relevancia de este hallazgo radica en destacar a Platón como uno de los pioneros olvidados de la neurociencia y resaltar el valor documental del *Timeo* en la historia de las neurociencias. Este hallazgo, al confirmarse en otros idiomas y considerando el texto original desde una perspectiva filológica, podría abrir nuevos caminos en la investigación interdisciplinaria de un tema que ha pasado desapercibido por más de dos mil años.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Pedro Ortiz Cabanillas (*in memoriam*) por la sugerencia del vínculo entre las ideas platónicas y la Teoría sociobiológica informacional. El hallazgo presentado en este trabajo es el desarrollo de una certeza que exponía Pedro Ortiz Cabanillas (1933-2011) en sus clases (en el posgrado de neurociencias de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Decana de América) durante la última década de su vida académica. Agradecemos al Colectivo EDUNEURO (en Lima, ciudad de los reyes en el Sur Global) por servir de plataforma generadora de los estudios sociobiológico informacionales desde el Perú, espacio que sirvió de cobijo para el desarrollo de las ideas aquí presentadas.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo. HCP declara ser estudiante del doctorado en neurociencias en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y lidera ahí un proyecto de investigación orientado a contrastar la fisiología platónica y la fisiología sociobiológica informacional de Pedro Ortiz Cabanillas.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran 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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Reale G, Antiseri D. Historia del pensamiento filosófico y científico. Vol. I. Barcelona: Herder; 1988.
2. Grayling AC. Historia de la filosofía: un viaje por el pensamiento universal. Barcelona: Ariel; 2020.
3. Apuleyo. Obra filosófica. Madrid: Gredos; 2011.
4. Kahn C. Platón y el diálogo socrático: el uso filosófico de una forma literaria. Madrid: Escolary Mayo; 2010.
5. Duran M; Lisi F. Diálogos VI: Filebo, Timeo and Critias. Madrid: Gredos; 1997.
6. Robinson T. Rasgos distintivos del dualismo mente-cuerpo en los escritos de Platón. *ARETÉ Rev Filosofía*. 2000;12(1):43-66.
7. Lavilla de Lera J. Estructura del alma en el Fedro. *Platonisme i Modernitat. Convivium*. Universidad del País Vasco y Eidos (UPV/EHU); 2017.
8. Sánchez-Mújica B. La ontocosmología platónica. *Episteme NS*. 2013;33(1):131-8.
9. Georgoulas E. The mortal soul in Plato's Timaeus. *Elenchos*. 2011;32(1):5-19.
10. Escobar J. Consideraciones generales sobre el Timeo de Platón. *Estud Filosofía*. 1995;11:297-304.
11. Velásquez Ó. El Timeo de Platón: reflexiones sobre la trama gramatical y lingüística de su texto y las complejidades de su interpretación y traducción. *Bol Filol*. 2007;42:369-85.
12. Adelman G. The neurosciences research program at MIT and the beginning of the modern field of neuroscience. *J Hist Neurosci*. 2010;19(1):15-23. doi:10.1080/09647040902720651
13. Bennett MR, Hacker PMS. *Philosophical Foundations of Neuroscience*. Oxford: Blackwell; 2003.
14. García Bacca DJ. Platón, Obras completas. Caracas: Presidencia de la República y Universidad Central de Venezuela; 1980.
15. Zeyl DJ, ed. *Plato: Timaeus*. Indianapolis, Cambridge (MA): Hackett Publishing; 2000.
16. Plato. *Timaeus*. Critias. Trans. Inglaterra: Desmond Lee; 1977.
17. Azcárate P. *Obras de Platón*. 6 volúmenes. Madrid: Casa Editorial de Medina y Navarro; 1872.
18. Zamora Calvo JM. Introducción al Timeo de Platón. En: Platón, Timeo. Edición bilingüe de José María Zamora Calvo, notas y anexos de Luc Brisson. Madrid: Abada; 2010.
19. Cornford FM. *Plato's Cosmology*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1937 (reimpr. 1966).
20. Cano J. Cuando el Dios no está ausente: cosmología y fisiología en el Timeo de Platón. Madrid: Universidad Carlos III de Madrid; 2011. Disponible aquí: <https://hdl.handle.net/10016/13320>
21. Karfik F. The constitution of the human body in Plato's Timaeus. *Croat J Philos*. 2012;12(34):167-81.
22. Brisson L. Le Mème et l'Autre dans la structure ontologique du Timée de Platón. *Sankt Augustin: Academia Verlag*; 1998.
23. Guthrie WK. Historia de la filosofía griega. Vol. V. Platón segunda época y la Academia. Madrid: Gredos; 1992.
24. Taylor A. *A Commentary on Plato's Timaeus*. Oxford: Clarendon Press; 1928 (reimpr. 1962).
25. Walshe T. *Neurological Concepts in Ancient Greek Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2016.
26. González J. Breve historia del cerebro. Barcelona: Editorial Crítica; 2012.
27. Blanco C. Historia de la neurociencia. Madrid: Biblioteca Nueva; 2014.
28. Finger S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function*. New York: Oxford University Press; 1994.
29. Finger S. *Minds Behind The Brain: A History Of The Pioneers And Their Discoveries*. New York: Oxford University Press; 2000.
30. Gomperz T. *Pensadores griegos: Aristóteles y sus sucesores*. Vol. III. Barcelona: Herder; 2000.
31. Crombie IM. Análisis de las doctrinas de Platón: teoría del conocimiento y de la naturaleza. Trad. Toran A, Armero J. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1979.
32. Hipócrates. *Tratados hipocráticos I*. Vol. I. Madrid: Gredos; 2020.
33. Johansen TK. *Plato's Natural Philosophy: A Study of the Timaeus-Critias*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004 (2a ed. 2006).
34. Robinson JV. The tripartite soul in the Timaeus. *Phronesis*. 1990;35(1):1-20.
35. Laercio D. *Vidas y opiniones de los filósofos ilustres*. 2ª ed. Traducción de Carlos García Gual. Madrid: Alianza Editorial; 2013.
36. Outes DL, Orlando JC. Alcmeón de Crotona: el cerebro y las funciones psíquicas. *Alcmeón*. 2008;15(1):57.