

¿Qué es la naltrexona de dosis baja (LDN)?

LDN es un fármaco seguro, no tóxico y económico que ayuda a regular un sistema inmunitario disfuncional.

Reduce el dolor y combate la inflamación. Se usa para tratar cánceres, enfermedades autoinmunes, dolor crónico y problemas de salud mental, por nombrar algunos. El tratamiento está en constante evolución, con nuevas condiciones y métodos de tratamiento que se comparten regularmente.

La información más reciente sobre cómo funciona LDN [haga clic aquí](#)

En 1984, la naltrexona fue aprobada por la FDA en los EE. UU. para el tratamiento de la adicción a los opioides, utilizada en la dosis estándar de 50 mg a 100 mg por día. Es un antagonista puro de varios receptores opioides, receptores Delta Kappa, Mu y del factor de crecimiento opioide (OGF).

LDN es un antagonista competitivo de los receptores opioides. En la dosis estándar, la naltrexona bloquea los efectos de los opioides endógenos, que se encuentran en las endorfinas y los opioides farmacéuticos. LDN es un antagonista puro, lo cual es vital saber, ya que mucha gente piensa que es un medicamento controlado, un narcótico o un opioide.

LDN es un inhibidor puro, por lo que no tiene efecto narcótico. La estructura química es casi idéntica a la de las endorfinas que producimos de forma natural, llamadas met-enkefalina, también conocidas como OGF o factor de crecimiento opioide.

LDN es un antagonista de los receptores OGF y hay receptores OGF en una amplia gama de células del cuerpo. Cuando hablamos de dosis bajas de naltrexona, nos referimos a dosis que son una décima parte o menos de la dosis estándar de naltrexona. La mayoría de los estudios de investigación han utilizado 4,5 mg por día. Las dosis oscilan entre 0,001 mg y 16 mg en la práctica clínica.

La naltrexona de dosis baja se une a los receptores de endorfina durante aproximadamente 1 a 1/2 horas, y el bloqueo dura aproximadamente de 4 a 6 horas. Los efectos de la LDN son analgésicos y antiinflamatorios. Uno de los otros efectos es que aumenta la producción de tus propias endorfinas.

La investigación sobre los efectos de la LDN comenzó en la década de 1980 por el Dr. Ian Zagon y la Dra. Patricia McLachlan en Penn State. El Dr. Bernard Bihari, en Nueva York, fue el pionero en el uso de LDN en la práctica clínica. A mediados de la década de 1980 lo estaba usando para tratar el VIH en sus pacientes. Sus pacientes estaban tomando naltrexona para sus adicciones a los opiáceos y, cuando los retiró, notó efectos secundarios positivos con otras afecciones y síntomas. Era un médico entrenado en Harvard que era especialista en neurología. Dirigía el departamento de salud del estado de Nueva York y estaba al tanto de la investigación que se estaba realizando y la probó para uso clínico.

El primer ensayo en humanos publicado fue en 2007 por la Dra. Jill Smith, fue un estudio para la enfermedad de Crohn.

- La naltrexona existe en una mezcla racémica de isómeros ("zurdos y diestros")
- La dextro-naltrexona se une a los receptores tipo toll (TLR)
- La levo-naltrexona se une a los receptores opioides

Dextro-naltrexona

- Efecto antagonista en los receptores tipo Toll (TLR)
- Los receptores TLR-4 existen en las células microgliales, otros macrófagos, mastocitos
- Las células microgliales activadas producen citoquinas proinflamatorias, sustancia P, óxido nítrico
- La inhibición conduce a una disminución de la cascada proinflamatoria

Levo-naltrexona

- Efecto antagonista en los receptores opioides
- Pequeño bloqueo temporal de opioides
- Regula al alza la producción de opioides endógenos
- Regula al alza los receptores opioides
- Aumento de endorfinas favorables al sistema inmunológico

Las endorfinas son sus péptidos naturales producidos en muchas células que regulan el crecimiento celular, incluidas las células inmunitarias. Muchos pacientes que tienen enfermedades autoinmunes tienden a tener niveles bajos de endorfinas, Met-enkefalina, también conocido como factor de crecimiento opioide (OGF), un inmunomodulador importante. Los receptores opioides se encuentran en el sistema nervioso central y periférico, el tubo digestivo y en los linfocitos. Al usar LDN, recibe un breve bloqueo, creando un efecto de rebote que le proporciona más endorfinas, incluido OGF, y una mayor producción de los receptores OGF.

Hay una amplia gama de enfermedades con las que la LDN puede ayudar y a muchos médicos les resultará difícil entender cómo un fármaco puede tener un efecto positivo en todas estas patologías.

Cómo funciona la dosis baja de naltrexona (LDN): actualizado en 2021 con la información más reciente

Historia, farmacología y mecanismo de acción de dosis bajas de naltrexona (LDN)

Comprender cómo funciona la LDN requiere una comprensión de tres principios biológicos fundamentales.

En primer lugar, los receptores de opiáceos están presentes en múltiples sistemas biológicos del cuerpo humano, ya que regulan un gran número de funciones biológicas a través de la liberación central de opiáceos naturales (endorfinas/met-enkefalinas). (1) (2)

En segundo lugar, una clase de proteínas denominadas receptores tipo toll (TLR) son parte del sistema inmunitario, brindan una primera línea de defensa contra la invasión microbiana y poseen la capacidad de reconocer y ser activadas no solo por patógenos sino también por moléculas de señalización endógenas. (3)

Por último, la naltrexona, cuando se administra en dosis bajas, tiene actividad antagónica en ambas áreas y puede modificar las funciones biológicas de estos grupos de receptores suprimiendo reacciones inmunitarias no deseadas o estimulando la actividad inmunitaria suprimida por la enfermedad. (4)

La naltrexona, tomada en la dosis completa de 200 mg diarios, tiene autorización para su uso en el tratamiento de las adicciones desde 1984. (5) Actualmente se usa tanto para la adicción a los opiáceos como al alcohol, ya que una dosis completa puede bloquear por completo las endorfinas endógenas liberados por el cerebro) y opiáceos exógenos (drogas recreativas como la heroína). En la dosis autorizada, se usa como tableta oral, inyección de acción prolongada y como aditivo en analgésicos para evitar el abuso. (5)

Al igual que muchos medicamentos que se han usado ampliamente durante un período prolongado, se ha descubierto que la naltrexona tiene acciones diferentes cuando se usa en dosis más bajas que las previstas originalmente. Esto se debe en parte a la naturaleza quiral de la molécula y los diferentes efectos dependientes de la dosis de los isómeros Levo y Dextro de la naltrexona.

El concepto de quiralidad no es nuevo (la química quiral fue descubierta por Louis Pasteur en 1848), como todas las drogas, cuando se sintetizan se producen como una mezcla racémica de 50:50 moléculas levógiras y levógiras. (6) La mitad de la mezcla sintetizada es de forma levógira y la otra mitad es de levógira. Aunque constan de los mismos componentes y son químicamente idénticos, tienen formas diferentes (como con las manos izquierda y derecha), lo que permite que los diferentes isómeros interactúen con diferentes grupos de receptores en el cuerpo.

En general, la mayoría de las drogas solo tienen actividad biológica en el cuerpo humano en forma de levo (izquierda), ya que así es como se organizan la mayoría de los grupos de receptores en el cuerpo humano. Ejemplos comunes de estos medicamentos, como levotiroxina, levocetirizina, levobutanol, se fabrican como mezclas racémicas de isómeros 50:50 Levo y Dextro; sin embargo, el fabricante descarta el isómero Dextro y presenta el medicamento en la forma de solo Levo, a veces porque el isómero Dextro tiene efectos secundarios no deseados o no es activo en el receptor objetivo previsto. (7)

En el caso de la naltrexona, el isómero Levo interactúa con el grupo de receptores de opiáceos (endorfinas) comúnmente conocido y el isómero Dextro interactúa con el grupo de receptores de tipo toll. (8) (9)

Los efectos básicos de la LDN se pueden resumir de la siguiente manera:

DEXTRO-Naltrexona

- Bloquea (antagoniza) algunos receptores TLR
- Reduce la producción de citocinas proinflamatorias
- Suprime la inflamación en cascada
- Efectos centrales y sistémicos, ya que los receptores TLR están presentes en las células microgliales, los mastocitos y los macrófagos.

LEVO-Naltrexona

- Bloquea los receptores de opiáceos por un breve período
- Aumenta la producción natural de endorfinas antiinflamatorias.
- Regula al alza los receptores de opiáceos
- Tiene efecto directo sobre algunas tasas de proliferación celular.

Una vez más, estos mecanismos se aclaran por completo en ambos volúmenes de The LDN Book, pero el punto principal es que la LDN es extremadamente útil en el tratamiento de muchas afecciones autoinmunes y oncológicas mal manejadas.

¿Cómo sabes que LDN es seguro?

¿Está comenzando con LDN o se pregunta si es seguro permanecer en él durante mucho tiempo? Los datos sobre seguridad provienen inicialmente de ensayos clínicos. Hasta el momento, hay muy pocos ensayos clínicos de LDN solo, pero hay muchos datos de ensayos clínicos de naltrexona.

Acabamos de publicar una investigación sobre la seguridad de la naltrexona, ¡y son buenas noticias!



Bolton M, Hodkinson A, Boda S, et al. **Eventos adversos graves informados en ensayos controlados aleatorios con placebo de naltrexona oral: una revisión sistemática y un metanálisis**. *BMC Med*. 2019;17(1):10. Publicado el 15 de enero de 2019. doi:10.1186/s12916-018-1242-0

Estudiamos eventos adversos graves: estos se definen como cualquier evento en un ensayo clínico que resulte en la muerte o discapacidad permanente, ponga en peligro la vida o requiera hospitalización. No es necesario suponer que la droga causó el evento. Realizamos una revisión sistemática y un metanálisis. Este es un método de investigación que combina datos de muchos ensayos clínicos para obtener un resultado estadístico general. Mostramos que la tasa de eventos adversos graves fue similar en los lados de los ensayos con naltrexona y placebo. Los placebos son tabletas “ficticias” que se ven y saben igual que la naltrexona. En los ensayos clínicos controlados con placebo, aproximadamente la mitad de todos los participantes reciben el placebo. Como la gente espera tener efectos secundarios o mejorar con la medicación, es bastante habitual obtener una “respuesta de placebo”, ya sea deterioro o mejora de los síntomas, en aquellos que toman el placebo. Entonces, el resultado de un ensayo clínico controlado con placebo es la diferencia en los síntomas o la respuesta (en nuestro caso, la diferencia en las tasas de eventos adversos graves) entre quienes toman naltrexona y quienes toman placebo. Estudiamos a personas que tomaban naltrexona para una amplia variedad de afecciones, aunque muchos de los ensayos clínicos se realizaron en personas con problemas de alcohol. Debido a esto, hubo muchos eventos adversos graves, ya que las personas pueden morir o ser hospitalizadas debido al alcoholismo. También estudiamos la naltrexona en cualquier dosis, desde 3 mg hasta 250 mg. Sorprendentemente, no hubo diferencia en los eventos adversos graves entre la naltrexona y el placebo en cualquier dosis, lo que realmente confirma su seguridad. Tristemente, sin embargo,

¿Importan nuestros resultados? Después de todo, solo estábamos estudiando eventos extremos. La respuesta es que importa mucho. Son realmente buenas noticias para los prescriptores, ya que ahora pueden decir que existe buena evidencia de que la naltrexona es segura, y eso los protege porque la naltrexona no está autorizada en dosis bajas para cualquier enfermedad o padecimiento. Por lo tanto, si toma LDN, vale la pena informarle a su médico acerca de esta investigación. También es una buena noticia para cualquier investigador que quiera estudiar LDN en ensayos clínicos, ya que necesitarían saber que es seguro al solicitar financiación para un ensayo clínico.

Nuestra investigación no nos informó sobre la seguridad a largo plazo de la LDN, ya que los ensayos clínicos más largos incluidos en nuestra investigación duraron un año y la mayoría fue mucho más breve. Los datos de seguridad a más largo plazo generalmente provienen de bases de datos nacionales

de recetas. Para LDN, los mejores datos para la seguridad a largo plazo probablemente provendrán de la base de datos de recetas noruegas. Alrededor del 0,3 % de la población noruega ha probado la LDN, después de un documental de televisión en 2013, y dado que Noruega tiene un Servicio Nacional de Salud, todas las recetas se controlan de forma centralizada. Hasta ahora, los investigadores noruegos han demostrado que para las personas con enfermedad de Crohn, las recetas de tratamientos más convencionales se han reducido en personas que toman LDN. Eso sugiere que LDN es efectivo durante periodos de tiempo más largos. Espero que los investigadores noruegos también analicen eventualmente los datos de seguridad para LDN.

Todavía esperamos establecer un ensayo clínico de LDN en personas con EM/SFC en el Reino Unido. Es muy difícil, ya que las normas son muy estrictas, y eso significa que cuesta mucho dinero llevar a cabo cualquier juicio. Las regulaciones existen por muy buenas razones: para proteger a los participantes en los ensayos clínicos y para garantizar que las compañías farmacéuticas o los investigadores no puedan interferir con los datos. Sin embargo, lamentablemente, esto significa que navegar por los sistemas es lento y complejo. Así que tenga paciencia, pero seguiremos intentándolo, ¡con suerte hasta que lo logremos!

Por Mónica Bolton

Formulaciones de LDN

LDN puede estar en: líquido, cápsulas, sublingual, crema, loción tópica, gotas para los ojos o tabletas.

Líquido

La formulación líquida oral a 1 mg/1 ml es el tipo de LDN más utilizado. Se toma diariamente y se dosifica con una jeringa oral para bebés.

Costo aprox. \$0.50 por dosis.

Cápsulas

En los EE. UU., hay cápsulas o tabletas en una variedad de concentraciones disponibles en las farmacias de compuestos, pero se recomienda comprarlas solo a los fabricantes de compuestos que tienen un nivel significativo de experiencia en la formulación de LDN.

Los precios tienden a oscilar entre \$0.50 y \$1.50 por dosis.

Gotas sublinguales

Las gotas sublinguales están diseñadas para pacientes con problemas para tomar medicamentos por vía oral o para personas que desean garantizar la entrega más rápida del medicamento en el torrente sanguíneo. Se colocan varias gotas debajo de la lengua de un frasco gotero y la dosis se aumenta y disminuye según la cantidad de gotas tomadas.

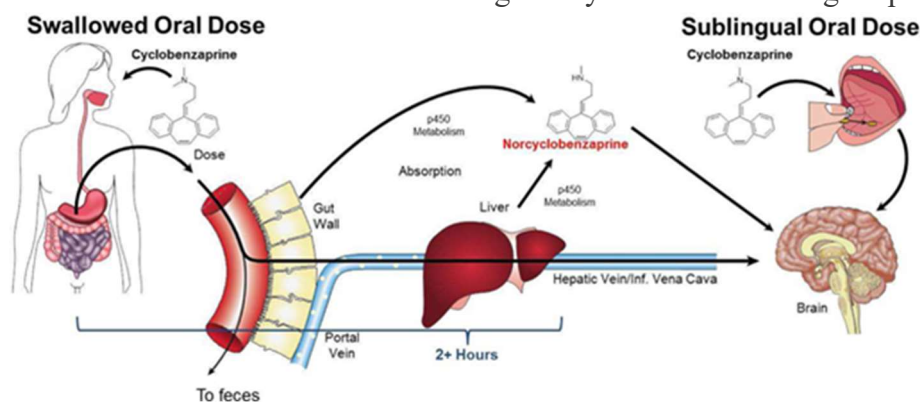
Cuesta alrededor de \$ 1 por dosis.

Dickson Chemist desarrolló una nueva formulación de LDN que, con suerte, mejorará los resultados para los pacientes. Esta nueva formulación es un líquido más concentrado en forma de gotas que se administran debajo de la lengua y se absorben directamente de la mucosa de la boca. Esta ruta sublingual produce una absorción más rápida sin pasar por el hígado y el tracto digestivo. Esto tiene varias ventajas potenciales, el fármaco puede ser más efectivo y no se verá afectado por la presencia de alimentos o el ambiente hostil del intestino. Cada gota contiene 0,5 mg de LDN, por lo que la dosis es fácil de calcular y evita el uso de una jeringa para extraer la dosis, lo que puede ser problemático. La botella no se abre y cierra repetidamente, por lo que hay menos posibilidades de que el líquido se oxide al entrar en contacto con el aire, lo que puede hacer que se vuelva amargo y se "estropee". También hay una posibilidad muy reducida de que la infección se introduzca inadvertidamente en la mezcla por el contacto con la jeringa.

Una de las posibles ventajas de las gotas sublinguales es en pacientes cuya dosis está limitada por las náuseas. Uno de estos pacientes fue el primero en ser probado con LDN sublingual, un hombre de 33 años con fibromialgia severa. Este paciente se vio obligado a dejar de trabajar debido a la intensidad de su dolor y camina con la ayuda de un bastón. Sus síntomas han sido muy difíciles de tratar y ha sido una fuente de frustración tanto para el médico como para el paciente que no pudimos maximizar su dosis de LDN debido a las náuseas. Su dosis de LDN había llegado a 10 mg dos veces al día y aún no mejorábamos su dolor o fatiga. Se le sugirió que probara esta nueva formulación de LDN y estuvo de acuerdo.

Después de un mes con la misma dosis, informó que sus náuseas prácticamente habían desaparecido y, sorprendentemente, su dolor y fatiga mejoraron. Fue una agradable sorpresa ya que mi objetivo era principalmente reducir sus náuseas para permitir más aumentos de dosis en un esfuerzo por mejorar sus síntomas. La mejoría sintomática sugirió que esta vía de administración estaba produciendo una mejor absorción con una mayor biodisponibilidad. Efectivamente, más droga llegaba al torrente sanguíneo cuando se absorbía debajo de la lengua en lugar de hacerlo desde el estómago. Los fármacos absorbidos en el sistema digestivo se metabolizan posteriormente en el hígado en lo que se conoce como "metabolismo de primer paso" que puede alterar y degradar el fármaco. La absorción de las membranas mucosas de la boca evita este tipo de metabolismo y, por lo tanto, una mayor cantidad de medicamento llegará directamente al torrente sanguíneo.

La siguiente imagen muestra la diferencia entre una dosis oral ingerida y una dosis sublingual para otro fármaco que refleja la situación con esta nueva formulación de LDN.



Independientemente de la teoría, este paciente quedó encantado con el efecto que describió como “cien veces mejor”. Hemos podido aumentar su dosis a 11 mg dos veces al día y podemos ver algo de luz al final de un túnel muy oscuro. Más allá de este caso, esta nueva forma de la droga significa que podríamos estar al comienzo de otro capítulo nuevo y emocionante para LDN.

Crema y loción tópica

LDN Cream suele estar disponible en 0,5 mg/ml y está disponible para su aplicación en la piel. Esto es útil para los niños o para los pacientes alérgicos a los colorantes, saborizantes o cualquier excipiente que pueda encontrarse en otras formas de LDN. Puede ser más caro que las formas orales.

Gotas para los ojos

La dosis oftálmica de naltrexona más común es al 0,2 % y se usa para el ojo seco.

tabletas

Las tablas están disponibles en varias farmacias de compuestos en diferentes formas de concentración.

trociscos

Se puede hacer en cualquier dosis y se puede dividir en cuatro. Se disuelven debajo de la lengua en uno o dos minutos. Los beneficios son comparables a los de las gotas sublinguales.

Aerosoles nasales

Se puede combinar para un apoyo inmunitario agudo o como un sistema de administración preferido para uso regular.