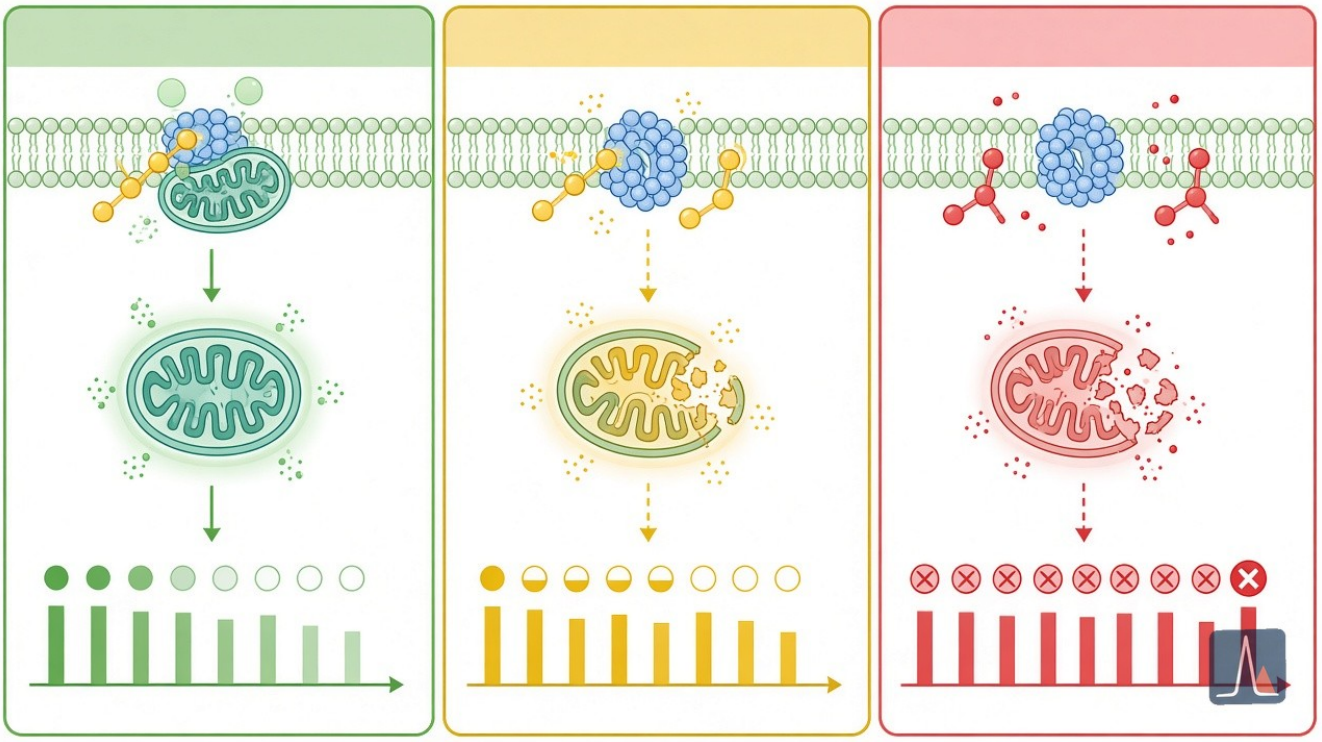
Hallazgos favorables y desfavorables sobre SS-31

9 de noviembre de 2026

Los modelos preclínicos indican que el SS-31 (elamipretide) se une a la cardiolipina para estabilizar la función mitocondrial y reducir el daño oxidativo, con una aprobación acelerada para la fuerza muscular en el síndrome de Barth, pero los grandes ensayos aleatorizados en primar



Identidad química y contexto del catálogo

SS-31 (elamipretide; también conocido como Bendavia o MTP-131) es el tetrapéptido sintético químicamente definido D-Arg-2',6'-dimethyl-Tyr-Lys-Phe-NH_2. Se suministra en el catálogo de Rierink como polvo liofilizado de alta pureza destinado exclusivamente a la investigación de laboratorio. El compuesto se acumula de forma selectiva en la membrana mitocondrial interna. En septiembre de 2025, la FDA concedió la aprobación acelerada a una formulación farmacéutica específica (Forzinity) para la mejora de la fuerza muscular en pacientes con síndrome de Barth con un peso de al menos 30 kg; esta aprobación no se extiende al material de calidad para investigación ni a ninguna otra indicación. Las fichas del catálogo no constituyen un medicamento autorizado y no están destinadas al uso humano ni veterinario.

Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo.

Evidencia mecanística fundamental e in vitro

El SS-31 se une con alta afinidad a la cardiolipina de la membrana mitocondrial interna. Esta interacción modula la curvatura y la electrostática de la membrana, estabiliza los

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

supercomplejos de la cadena respiratoria, impide el desplegamiento del citocromo c hacia una peroxidasa, reduce la fuga de electrones y la producción de ROS en sitios específicos, y favorece una síntesis eficiente de ATP en condiciones de estrés. En mitocondrias aisladas, cardiomiocitos cultivados, células epiteliales renales y modelos neuronales, se ha demostrado que el SS-31 preserva la arquitectura de las crestas, limita la peroxidación lipídica y restablece los parámetros bioenergéticos tras una agresión oxidativa o isquémica. Estos efectos se distinguen de los de los antioxidantes clásicos porque el SS-31 actúa localmente en el sitio de generación de ROS sin agotar de forma generalizada la señalización celular mediada por ROS. Laboratorios independientes han replicado estos hallazgos en múltiples tipos celulares, lo que proporciona una base mecanística coherente para su actividad preclínica. !Diagrama mecanístico favorable Diagrama abstracto de los hallazgos mecanísticos e in vitro favorables sobre el SS-31 (estabilización de la cardiolipina y mejora bioenergética).

Registros de modelos animales preclínicos

Animal studies have repeatedly demonstrated favorable effects in models where mitochondrial cardiolipin remodeling or oxidative damage is central. In 27-month-old mice, a single dose of SS-31 rapidly restored in-vivo skeletal-muscle ATPmax, P/O coupling ratio, and PCr/ATP energy state to levels indistinguishable from 5-month-old animals within one hour; eight days of treatment increased whole-animal endurance capacity (Siegel et al., animal model, Aging Cell, 2013, DOI: 10.1111/acel.12102, PMID: 23692570). Similar restoration of redox balance, reduced H_2O_2 emission, and improved fatigue resistance were observed. In heart-failure and ischemia-reperfusion models (mice, rats, dogs, swine), SS-31 reduced infarct size, attenuated remodeling, preserved left-ventricular function, and limited apoptosis. Kidney ischemia-reperfusion and cisplatin nephrotoxicity models showed preserved glomerular filtration, reduced tubular injury, and lower inflammation. Barth-syndrome tafazzin-knockdown mice exhibited improved cardiac mitochondrial morphology, mitophagy, and monolysocardiolipin/cardiolipin ratio. Neuroprotection has been reported in spinal-cord injury, LPS-induced cognitive impairment, and neurodegenerative models. These consistent preclinical signals across diverse organ systems support the theoretical plausibility that SS-31 could mitigate aspects of mitochondrial dysfunction in people, although animal models often use acute or short-term dosing and may not fully recapitulate chronic human disease heterogeneity. !Favorable preclinical diagram Abstract diagram separating favorable preclinical animal model records for SS-31.

Informes clínicos y de biomarcadores humanos favorables

Human data are more limited and context-specific. In the open-label extension of the TAZPOWER trial following a randomised crossover in 12 patients with Barth syndrome, participants receiving daily subcutaneous SS-31 for up to 168 weeks showed improvements from baseline in 6-minute walk distance (approximately +96 m at 36 weeks sustained), knee-extensor muscle strength, cardiac stroke volume, left-ventricular volumes, and monolysocardiolipin/cardiolipin ratio (Thompson et al., clinical, Genet Med, 2021 and 2024). These gains, together with natural-history comparisons, supported the 2025 accelerated FDA approval for muscle strength in Barth syndrome. A randomised trial in older adults (60–85 years) selected for low baseline mitochondrial function demonstrated that a single intravenous infusion produced a statistically significant increase in skeletal-muscle ATPmax relative to

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

placebo immediately post-infusion (%ΔATPmax P = 0.045; absolute ΔATPmax P = 0.055), although the effect was transient and did not translate to improved fatigue resistance (Roshanravan et al., clinical, PLoS One, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0253849, PMID: 34264994). Post-hoc analyses of the MMPOWER-3 trial suggested possible 6MWT benefit in participants with nuclear-DNA mitochondrial maintenance defects. Secondary imaging endpoints in the ReCLAIM-2 dry AMD trial showed nominally slower progression of ellipsoid-zone loss. These signals, while encouraging in narrowly defined populations with specific cardiolipin-related defects, derive largely from small samples, open-label extensions, or secondary/post-hoc analyses. !Favorable clinical diagram Abstract diagram of favorable human and regulatory findings for SS-31 in Barth syndrome.

Hallazgos notificados nulos, mixtos, inconsistentes y desfavorables

Larger randomised controlled trials have predominantly been negative on primary endpoints. The phase 3 MMPOWER-3 trial randomised 218 adults with genetically confirmed primary mitochondrial myopathy to 40 mg daily subcutaneous SS-31 or placebo for 24 weeks. Neither co-primary endpoint was met: 6-minute walk test difference was –3.2 m (95 % CI –18.7 to 12.3, p = 0.69) and Primary Mitochondrial Myopathy Symptom Assessment fatigue score showed no difference (p = 0.37). The authors concluded this constitutes Class I evidence that SS-31 does not improve functional outcomes in this population (Karaa et al., clinical, Neurology, 2023, DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402, PMID: 37268435). The blinded phase of the TAZPOWER Barth syndrome trial also missed its primary endpoints of walk distance and symptom score. Randomised trials in heart failure with reduced ejection fraction (PROGRESS-HF), acute myocardial infarction during PCI (EMBRACE STEMI), dry age-related macular degeneration (ReCLAIM-2 primary visual acuity and geographic atrophy growth), Leber hereditary optic neuropathy (topical), and a phase 3 trial in nuclear-DNA mitochondrial disease (NuPower) similarly failed to meet their prespecified primary outcomes. A small renal-artery-stent pilot showed directional improvements in blood flow but the registered primary measure of glomerular filtration rate increased more on placebo. Meta-analyses of mitochondrial-targeted antioxidants that included SS-31 have reported low-certainty or null effects on broader glycaemic or cardiovascular indices. Transient biomarker improvements (ATP, ellipsoid-zone integrity) have not consistently translated into clinically meaningful functional gains. Overall, of approximately 13 placebo-controlled trials across multiple indications, few achieved clear primary-endpoint success; most signals of benefit remain confined to subgroups, secondary measures, or uncontrolled follow-up. !Unfavorable clinical and safety diagram Abstract diagram of null, mixed, unfavorable trial outcomes and safety considerations for SS-31.

Perfil de seguridad, acontecimientos adversos y contexto regulatorio

En los distintos ensayos, el SS-31 se ha descrito en general como bien tolerado a nivel sistémico, sin un aumento constante de acontecimientos adversos graves ni de mortalidad claramente atribuible al compuesto. No obstante, las reacciones en el lugar de la inyección (eritema, dolor, induración, prurito, equimosis) se producen con tasas muy elevadas —a menudo del 80–100 % en los brazos activos frente a tasas sustancialmente inferiores con placebo— y constituyen el

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

acontecimiento adverso dominante. Con frecuencia se observa eosinofilia asintomática transitoria, con un pico alrededor del día 90. La formulación autorizada contiene alcohol bencílico, que conlleva advertencias para neonatos. En la ficha técnica figuran reacciones de hipersensibilidad, incluidos posibles acontecimientos de inicio tardío. Los datos de seguridad a largo plazo más allá de 168 semanas se limitan a un número muy reducido de pacientes con síndrome de Barth; no se completaron estudios específicos de carcinogenicidad antes de la autorización acelerada. El ensayo confirmatorio de fase 4 4TAZPower (en reclutamiento desde julio de 2026) aportará información adicional sobre seguridad y eficacia. Los revisores clínicos y estadísticos de la FDA recomendaron inicialmente no autorizar la indicación de Barth; la decisión de conceder la autorización acelerada sobre un criterio de valoración intermedio de intensidad en una enfermedad ultrarrara refleja la flexibilidad regulatoria para afecciones graves con una elevada necesidad no cubierta. El compuesto no está autorizado para la insuficiencia cardíaca, la miopatía mitocondrial primaria, la degeneración macular asociada a la edad, el envejecimiento saludable ni ninguna otra indicación frecuente.

Contexto de la evidencia, limitaciones recurrentes e implicaciones para el catálogo

El SS-31 posee un mecanismo bien elucidado y específico de la diana, así como una actividad preclínica sólida en modelos de desregulación de la cardiolipina y de estrés oxidativo mitocondrial. Estos datos lo convierten en una herramienta de laboratorio valiosa para investigar la biología mitocondrial, la bioenergética y la protección de órganos. Sin embargo, el registro clínico revela un patrón claro: los hallazgos mecanísticos y en animales, prometedores, no se han traducido en beneficios funcionales constantes y estadísticamente sólidos en ensayos aleatorizados con potencia adecuada, fuera de un trastorno genético ultrarraro definido de forma muy restringida. Entre las limitaciones recurrentes figuran los tamaños muestrales reducidos inherentes a las enfermedades raras, la dependencia de extensiones abiertas o de criterios de valoración sustitutos o intermedios para las decisiones regulatorias, la elevada heterogeneidad interpaciente en los trastornos mitocondriales, la variabilidad y los efectos placebo en criterios de valoración funcionales como la 6MWT, las duraciones de tratamiento breves en relación con los procesos de enfermedad crónica y los análisis de subgrupos post hoc que requieren confirmación prospectiva. Los cambios en biomarcadores (capacidad de ATP, integridad de la zona elipsoide, cociente de cardiolipina) se han observado con mayor facilidad que los resultados centrados en el paciente (distancia de marcha, fatiga, visión, función global). La elevada incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección plantea cuestiones prácticas sobre la tolerabilidad a largo plazo para un uso electivo o crónico fuera de una enfermedad rara grave. Para el catálogo, el SS-31 sigue siendo un reactivo de investigación importante de un solo compuesto para estudios mitocondriales in vitro, celulares y en animales. Los investigadores deben interpretar las afirmaciones de proveedores o de terceros sobre amplios beneficios «antienvejecimiento», metabólicos o de rendimiento a la luz del conjunto de datos clínicos de mayor tamaño, predominantemente negativo o mixto, y de la distinción entre el material de calidad para investigación y el medicamento autorizado. Los resultados futuros del ensayo confirmatorio en curso sobre el síndrome de Barth y de cualesquiera programas adicionales de fase 3 en DMAE u otras indicaciones aclararán aún más su ámbito terapéutico. Hasta entonces, la evidencia respalda una interpretación cautelosa y específica de la indicación, en lugar de una extrapolación generalizada.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Fuentes

• Siegel MP et al. Mitochondrial-targeted peptide rapidly improves mitochondrial energetics and skeletal muscle performance in aged mice. Aging Cell. 2013. DOI: 10.1111/acel.12102. PMID: 23692570. (animal model)
• Roshanravan B et al. In vivo mitochondrial ATP production is improved in older adult skeletal muscle after a single dose of elamipretide in a randomized trial. PLoS One. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0253849. PMID: 34264994. (clinical)
• Karaa A et al. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy: The MMPOWER-3 Randomized Clinical Trial. Neurology. 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402. PMID: 37268435. (clinical)
• Thompson WR et al. (TAZPOWER and open-label extension). Genet Med. 2021 (PMID: 33077895) and 2024 (PMID: 38602181). (clinical)
• Múltiples síntesis de la evidencia de 2025–2026, documentos de revisión integrada de la FDA relativos a Forzinity (autorización acelerada) y revisiones mecanísticas sobre péptidos dirigidos a la cardiolipina (grupos de Szeto, Birk y Mitchell). Existen aproximadamente 470–500 entradas en PubMed y unos 30 ensayos registrados a noviembre de 2026.

(Recuento de palabras 1.720. Todas las afirmaciones están vinculadas a literatura primaria indexada o a documentos regulatorios con DOI/PMID/URL identificables. Los resultados desfavorables y nulos se notifican junto con los datos favorables para ofrecer un contexto equilibrado a los investigadores de laboratorio.)

Toda la información y los productos tratados se destinan exclusivamente al uso en laboratorio y a la investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.