

el farmacéutico hospitales

n.º 221 | julio 2021

www.elfarmacéuticohospital.es

CRÓNICA

III Encuentro de expertos
en gestión sanitaria
y economía de la salud

ENTREVISTA

Fernando Gutiérrez Nicolás

ARTÍCULOS ESPECIALES

Anticuerpos monoclonales
frente a la COVID-19

COVID-19

Individualización posológica de
natalizumab en la esclerosis
múltiple remitente recurrente

EN PROFUNDIDAD

Efectos moduladores de
la microbiota intestinal en el
sistema nervioso central: papel
del intestino en la salud y la
enfermedad neuropsiquiátrica

CASO CLÍNICO

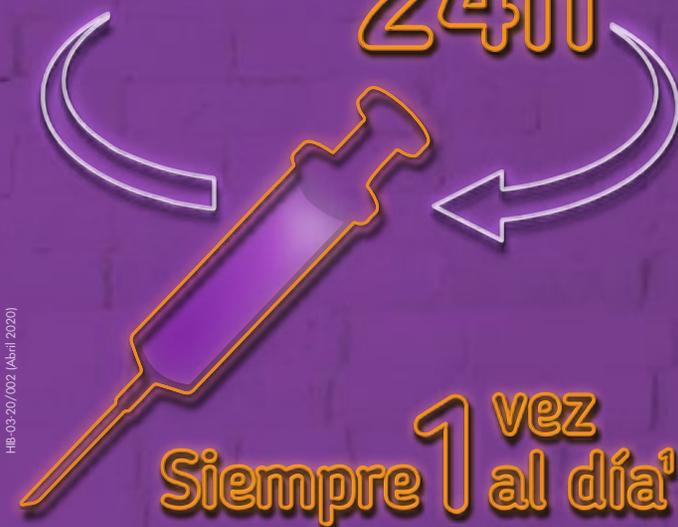
Manejo hemostático complejo en
paciente con hemofilia adquirida

MAYO



Siempre 1 vez al día¹

**COBERTURA
EFICAZ 24h¹**



HB-03-20/002 (Abril 2020)

1. Ficha técnica de HIBOR®.



Investigamos para crecer en salud

Biogen Biosimilares

Transformando vidas

De la unión de la innovación científica y la accesibilidad nace la transformación en las vidas de las personas que sufren enfermedades inmunoinflamatorias.

 **Imraldi**[™] ▼
Adalimumab

 **Benepali**[™]
Etanercept

 **Flixabi**[™] ▼
Infliximab

Consulte las fichas técnicas: **Benepali**: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_es.pdf
Flixabi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_es.pdf
Imraldi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_es.pdf

Biogen-88520 Dic. 2020

▼ Medicamento sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento. Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es> Correo electrónico: Medinfo_Biogen@quintiles.com

 **Biogen**[®]

sumario

CRÓNICA

4 III Encuentro de expertos en gestión sanitaria y economía de la salud

A. Maella

ENTREVISTA

7 Fernando Gutiérrez Nicolás

Director de Investigación Aplicada de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ARTÍCULOS ESPECIALES

10 Anticuerpos monoclonales frente a la COVID-19

J.C. Juárez Giménez, J.M. del Río Gutiérrez, Á. Arévalo Bernabé

18 Individualización posológica de natalizumab en la esclerosis múltiple remitente recurrente

L. Santuario Verdú, H. Colom Codina, S. Martínez Yélamos, L. Bau Vila, E. Matas Marín, L. Romero Pinel, A. Padullés Zamora, F. Morandeira Rego, E. Santacana Juncosa, N. Padullés Zamora

EN PROFUNDIDAD

26 Efectos moduladores de la microbiota intestinal en el sistema nervioso central: papel del intestino en la salud y la enfermedad neuropsiquiátrica

M. Longoni Merino

CASO CLÍNICO

36 Manejo hemostático complejo en paciente con hemofilia adquirida

O. Benítez Hidalgo, M.F. Martínez García, J.C. Juárez Giménez, M. Suito Alcántara, M. Gironella Mesa, F. Bosch Albareda

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:

Barcelona: Mónica Sáez
(msaez@edicionesmayo.es)
Madrid: Raquel Morán
(raquelmoran@edicionesmayo.es)

Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
María Dolores Fraga Fuentes
Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real
Mario Longoni Merino
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona
Cecilia Martínez Fernández-Llamazares
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

Redacción y administración:

Aribau, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: shutterstock.com

Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

El *farmacéutico hospitales* consta en los catálogos y directorios de revistas:

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos

III Encuentro de expertos en gestión sanitaria y economía de la salud

Texto y fotografías: Aurelia Maella

La tercera edición del «Encuentro de expertos en gestión sanitaria y economía de la salud», organizado por la Barcelona School of Management de la Universitat Pompeu Fabra (UPF-BSM), constó de 3 *webinars* centrados en el ámbito micro de la gestión farmacéutica.

El evento fue dirigido por los profesores Jaume Puig-Junoy, director del Máster en Economía de la Salud y del Medicamento y del International Master in Health Economics and Pharmacoeconomics de la UPF-BSM, y Josep Lluís Segú Tolsa, profesor asociado del Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona (UB) y profesor del Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la UPF. El encuentro virtual, que contó con la participación de casi 250 especialistas, fue patrocinado por Almirall.

El primer *webinar*, titulado «Home delivery y telefarmacia: la gestión del acceso y la continuidad asistencial», se celebró el pasado 17 de noviembre y se centró en los cambios que se han acelerado con la pandemia de COVID-19 en el ámbito del acercamiento de la medicación al paciente (*home delivery*) y de la telefarmacia. El coloquio fue moderado por Josep Lluís Segú (Barcelona), codirector del encuentro, y en él participaron 4 farmacéuticos de hospital: Jordi Nicolás, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Mútua Terrassa y vicepresidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); Gabriel Mercadal, del Servicio de Farmacia del Hospital Mateu Orfila de Menorca; Dolors Soy, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona y directora de formación de la SEFH, y Vicente Merino,



Jordi Nicolás



Gabriel Mercadal



Olga Delgado



Vicente Merino



Dolors Soy



Josep Lluís Segú

del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

El segundo *webinar*, titulado «Servicios de farmacia hospitalaria: ¿necesidad de cambios estructurales o simples adaptaciones coyunturales?», se celebró el 24 de noviembre de 2020 y se planteó con el objetivo de analizar si los servicios de farmacia hospitalaria deben afrontar cambios estructurales o simples adaptaciones coyunturales de cara a un futuro post-COVID-19. Este segundo coloquio virtual fue moderado por José María López Alemany, licenciado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y director de *Diariofarma*, y en él participaron 3 farmacéuticos de hospital: Olga Delgado, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca) y actual presidenta de la SEFH; Andrés Navarro, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Elche (Alicante), y Mario García Gil, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid).

El tercer y último *webinar* se celebró el pasado 1 de diciembre y llevó por título «Estrategias de compra y selección de alternativas terapéuticas en los hospitales y en las comunidades autónomas». En esta ocasión se contó con la participación de Jesús Manuel Balea, subdirector de Farmacia del Servicio Gallego de Salud (SERGAS); Carlos García Collado, subdirector general de Farmacia del Servicio Andaluz de Salud; Ana Herranz, jefa de Sección de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), y José Luis Poveda, director del Área Clínica del Medicamento del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. Este último *webinar* fue moderado por Antoni Gilibert, director del Área de Farmacia i Medicaments del Consorci de Salut i Social de Catalunya.

En el primer *webinar*, los expertos coincidieron en señalar que la pandemia de COVID-19 ha servido para catalizar muchas iniciativas, y la telefarmacia es una de ellas. Si bien, tal como reconoció Nicolás, «al mismo tiempo se ha puesto en evidencia que todavía existen muchas lagunas para poder avanzar, y la más importante es un marco legal que apoye esta práctica».

Mercadal estuvo de acuerdo con Nicolás en que es fundamental una cobertura jurídica que dé soporte para continuar con la iniciativa de acercar la medicación

al paciente. «Necesitamos –dijo– un marco legal no solo a nivel de comunidades autónomas sino también a nivel nacional.» Según el experto, el *home delivery* ha venido para quedarse, «pues hacer venir al paciente solo a recoger la medicación no tiene ningún sentido cuando puede acceder a ella a través de su oficina de farmacia, de su domicilio o de los centros de salud».

«Son necesarios un marco legal y unos sistemas de información potentes que ayuden a desarrollar la telefarmacia»

(J. Nicolás)

Informó que muchos servicios de farmacia «estamos utilizando vías telemáticas, como es el caso de la videoconferencia para visitar a los pacientes, e incluso en algunos casos al inicio del tratamiento». A su juicio, es preciso «hacer un traje a medida» y adaptarse a esta nueva realidad.

Tras hacer un repaso de las numerosas alternativas para hacer llegar la medicación al paciente, Soy, Nicolás y Merino estuvieron de acuerdo en que seguramente ningún modelo de acercamiento del medicamento sea mejor que otro en eficiencia, y la elección deberá hacerse en función de las necesidades y la tipología del paciente. «Lo ideal será evaluar lo que estamos haciendo para poder ir mejorando mediante el método de prueba y error», remarcó Soy.

Merino informó de que, en su hospital, recientemente han llegado a un acuerdo con el Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, y desde entonces prácticamente un 95% de las entregas de medicación las hacen a través de la farmacia comunitaria. Aseguró que la experiencia ha sido un éxito, «pues al paciente le resulta muy fácil acceder al medicamento a través de la farmacia de su barrio». En su opinión, éste es un buen modelo. Sin embargo, aunque sea una dispensación delegada a la oficina de farmacia, remarcó que el responsable del seguimiento farmacoterapéutico debe ser el farmacéutico de hospital.

En la descentralización de la dispensación, para Merino sería primordial hacer una actividad de coordinación de la farmacia hospitalaria con la farmacia comunitaria. Pero, para ello, los sistemas deberían ser interoperables y compartir la misma información (historia clínica, etc.).

Mercadal indicó que a la farmacia comunitaria le pediría trabajar en la adherencia, la conservación de la medicación y la detección de errores, entre otros aspectos. «Hay muchísimos apartados en los que la farmacia comunitaria podría participar, para lo cual es necesario establecer sinergias y protocolos. Esto implica abrir una línea de trabajo que va mucho más allá del mero acto de la adquisición del medicamento.»

Para el experto, al paciente habría que ofrecerle varias alternativas de acercamiento de la medicación: hospital, domicilio, centro de salud, etc. «En todos estos casos, el seguimiento farmacoterapéutico siempre recaerá en nosotros, porque evidentemente el tipo de medicamento del cual estamos hablando requiere una formación especializada muy específica, como la que tenemos nosotros», señaló.

Soy destacó que en el servicio de farmacia será necesario hacer los cambios hacia la telefarmacia. Según la experta, estos cambios empiezan por la creación de nuevos procedimientos normalizados de trabajo, de estandarización de los circuitos y de organización. «Será preciso incorporar nuevas metodologías y nuevas maneras de hacer para ofrecer el mismo o mejor servicio del que estamos dando ahora», añadió. Según su criterio, los farmacéuticos de hospital están capacitados para ello, si bien será necesario hacer una formación rigurosa y multidisciplinaria.

También Nicolás aseguró que la farmacia hospitalaria está capacitada para hacer telefarmacia. «Pero será necesario trabajar otras habilidades, organizar estructuras, dimensionar los servicios de farmacia y desarrollar nuevas relaciones entre los diferentes profesionales del hospital.» Asimismo, volvió a incidir en la necesidad de contar con un marco legal que ayude a desarrollar este cambio y de unos sistemas de información potentes que lo faciliten.

Según este experto, es preciso conseguir que la telefarmacia sea más efectiva que la atención farmacéutica presencial, «porque la necesaria digitalización permitirá un mejor seguimiento del paciente y, con ello, la posibi-

lidad de realizar intervenciones no solo reactivas sino también proactivas».

Satisfacción del paciente

Todos los expertos indicaron que, en general, la telefarmacia aumenta la satisfacción del paciente. Soy indicó que, según su experiencia, «los pacientes están encantados, y así lo explican a sus médicos», pues se han ahorrado un tiempo largo de colas y esperas, en ocasiones en condiciones poco óptimas en situación de pandemia.

Mercadal añadió que la telefarmacia ha facilitado la conciliación familiar y laboral de los pacientes. «Evidentemente, su satisfacción se ha visto reflejada en las numerosas encuestas que la SEFH ha realizado.» El experto, sin embargo, puntualizó que hay pacientes que no están dispuestos a esta nueva modalidad de acceso, y eso debe respetarse.

«La telefarmacia ha facilitado la conciliación familiar y laboral de los pacientes. Evidentemente, su satisfacción se ha visto reflejada en las numerosas encuestas que ha realizado la SEFH»
(G. Mercadal)

Alentados por el moderador, Segú, a establecer conclusiones, los ponentes destacaron la solidaridad, la gran capacidad de trabajo y de adaptación de todos los compañeros del Servicio de Farmacia y del Hospital para hacer frente a una situación tan excepcional como fue la eclosión de la pandemia de COVID-19.

Nicolás destacó que «hemos visto que somos capaces de hacer varios cambios en poco tiempo, y uno de ellos es la telefarmacia. El acercamiento de la medicación al lugar de preferencia del paciente, siempre con las garantías del seguimiento farmacoterapéutico, es uno de los cambios clave que tienen que adoptarse en la farmacia hospitalaria». ■



«La investigación aplicada debe ser un complemento de la actividad del farmacéutico hospitalario»

Fernando Gutiérrez Nicolás

Director de Investigación Aplicada de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

«El eje y el camino de la investigación aplicada en la farmacia hospitalaria es poner las herramientas a disposición de todos los socios para que puedan personalizar los tratamientos de los pacientes.» Así lo señala Fernando Gutiérrez Nicolás, director de Investigación Aplicada de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), quien en esta entrevista nos explica los principales objetivos e iniciativas de la SEFH en materia de investigación aplicada.

– Su primer año como director de investigación aplicada de la SEFH ha coincidido con la pandemia de la COVID-19. ¿Cómo ha afectado esta situación a la investigación aplicada en la farmacia hospitalaria?

– En realidad, la situación de pandemia la ha favorecido. Por supuesto que ha sido perjudicial en muchos otros aspectos, pero también ha permitido que haya una concienciación más grande en investigación, sobre todo en redes colaborativas. Por ejemplo, en 2020 publicamos el estudio RERFAR-COVID (Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a la COVID-19), un proyecto que involucró a más de 100 hospitales y que permitió analizar los resultados de los diferentes tratamientos empleados en el abordaje de la COVID-19 en ingresos hospitalarios y en relación con las propias características de los pacientes. Es muy probable que, a partir de ahora, sea más fácil trabajar en esta forma de redes.

– ¿Cuáles son las principales iniciativas que ha puesto en marcha durante este primer año?

– Aunque ha sido un año complicado para lanzar iniciativas, desde el punto de vista de la investigación aplicada hemos empezado a establecer las bases para que las determinaciones –analíticas y

moleculares, entre otras– permitan solventar los problemas que los clínicos nos encontramos a diario. El ejemplo más claro ha sido la formación de una red DPYD, con el objetivo de ayudar a los centros que querían instaurar la determinación genotípica del gen *DPYD* a los pacientes con un tratamiento basado en fluoropirimidinas.

«La situación de pandemia ha permitido que haya una mayor concienciación en investigación, sobre todo en redes colaborativas»



– Cuando fue escogido director, dijo que entre sus objetivos se encontraban transformar a la SEFH en un referente para la investigación aplicada en la personalización de los tratamientos, y que todos los socios dispusieran de una metodología necesaria para desarrollarla en sus centros. ¿Cómo se logra esto?

– En primer lugar, se logra localizando y revisando qué centros o farmacias hospitalarias tienen una capacidad determinada y, luego, ofertándola al resto. Después se genera una gran base de datos que permite registrar cómo estas herramientas mejoran los resultados en salud. De hecho, ahora ya estamos estableciendo qué centros son capaces de hacer determinaciones específicas, y luego ya buscaremos, con la Junta de Gobierno de la SEFH, la logística para que todo el mundo pueda acceder a las mismas. Por ejemplo, si un hospital hace una determinación que vendrá bien a mis pacientes, tendremos que buscar la manera de colaborar para que todos los pacientes puedan beneficiarse.



««Desde el punto de vista de la investigación aplicada, hemos empezado a establecer las bases para que las determinaciones permitan solventar los problemas que los clínicos nos encontramos a diario»»

– **Otro de sus objetivos es conseguir que la SEFH sea una entidad propia para participar en las convocatorias nacionales e internacionales de investigación.**

¿En qué punto se encuentra esta apuesta?

– Ahora se están sentando las bases y formando a los grupos que, potencialmente, van a poder competir a nivel nacional e internacional. Aquí no hay que confundir a los farmacéuticos de hospital con los investigadores, porque el modelo no es el mismo. El modelo de farmacéutico hospitalario permite a un sanitario poder realizar una investigación sobre sus pacientes para que les vaya mejor.

– **Cuando usted fue nombrado director, Olga Delgado, actual presidenta de la SEFH, declaró que la SEFH debía potenciar la Dirección de Investigación e Innovación (I+i) reconvirtiéndola en un Comité de Investigación e Innovación. ¿Qué pasos se han de dar en esta dirección?**

– Aunque la I+i la lleva más José Manuel Martínez Sesmero, creo que la gran innovación en farmacología sería poder identificar y validar si en la vida real existen determinados subgrupos de pacientes que se benefician de las terapias ya autorizadas; lo llamaremos estudios de postautorización. También es importante identificar qué pacientes son más susceptibles de presentar reacciones adversas a una terapia determinada para reducir las dosis, o bien eliminar ese fármaco.

– **De todos los objetivos comentados, ¿cuál es para usted el prioritario?**

– Poner las herramientas a disposición de todos los socios para que puedan personalizar los tratamientos de los pacientes. Todo pivota sobre esto, éste es el eje y el camino.

– **¿En qué margen de tiempo cree que podría hacerse realidad?**

– Yo tengo un contrato de cuatro años y ya he consumido uno. Todo parece indicar que se puede llegar a él, y calculo que en dos años se podría tener este resultado.

– **Dejando de lado los objetivos, ¿cree que en España se hace suficiente investigación aplicada?**

– Yo creo que no. No es tanto una falta de recursos, como tantas veces abogamos, sino de coordinación. Desde el punto de vista metodológico, hay técnicas que son relativamente sencillas pero que tienen un alto impacto clínico. En muchas ocasiones no se implantan en los hospitales; el motivo es la falta de comunicación entre la parte más investigadora y la parte más clínica. Ahí es donde el farmacéutico hospitalario puede ejercer su papel haciendo de puente entre los dos estamentos.

– **¿Cuál es la mayor dificultad a la que se enfrenta el farmacéutico hospitalario que hace investigación aplicada?**

– Disponer de herramientas para poder ejecutarla.

– **¿Cómo debería ser la investigación aplicada en la rutina del farmacéutico hospitalario?**

– El farmacéutico hospitalario es la pieza clave que permite solventar los problemas que se encuentran muchos médicos de distintas terapias. La clave de la investigación aplicada consiste en afinar más los tratamientos para conseguir mejores tasas de eficacia o efectividad y menores tasas de toxicidad. Para mejorar eso, hay que llevar al hospital las herramientas desarrolladas en investigación básica. Además, desde la perspectiva de la función de un farmacéutico hospitalario, la investigación aplicada debe ser un complemento a su actividad. Debe permitirle observar resultados sobre la mejora de los pacientes, lo cual requiere tener muchos cono-

cimientos en patología y nociones en investigación o una estructura de apoyo para la investigación.

– **De cara al futuro, ¿qué convenios de colaboración en investigación tiene previstos con otras sociedades científicas?**

– Casualmente, hace unos días asistimos a una jornada en la que se habló de un proyecto concreto realizado en común con el grupo AGAMENON, que forma parte de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), sobre el cáncer gástrico. Es un proyecto nacional en el que participan unos 20 hospitales, y que muestra cómo la personalización de un tratamiento determinado en el cáncer gástrico podría mejorar los resultados en salud de esta patología. Este proyecto se mostró como ejemplo y, a partir de ahí, esperamos que se abran muchos otros más proyectos en común con otras sociedades. Es un ejemplo, una piedra sobre la cual pivotar. ■

Especialistas en distribución al Sector Salud



Entregas con **control de temperatura** en centros hospitalarios, clínicas, laboratorios, farmacias, parafarmacias y distribuidores, asegurando la **trazabilidad física y térmica por cada bulto** que compone la expedición. Y dando cumplimiento a las directrices de **Buenas Prácticas de Distribución** de Medicamentos de Uso Humano y a los requerimientos adicionales del sector.

2 - 8 °C
15 - 25 °C



Entregas Premium según el servicio acordado **antes de las 8:30 h, de las 10:00 h y de las 12:00 h.**

Entregas en **sábados** antes de las **13:00 h.**

- Entrega hospitalaria en almacén, planta y quirófano
- Control de stock en hospital, fecha de caducidad, lotes, etc.
- Gestión integral del instrumental médico
- Servicios dedicados
- Logística inversa
- Home Delivery

Experiencia

Más de

1 millón de entregas anuales

en hospitales, clínicas y farmacias, avalan nuestra garantía de servicio en establecimientos sanitarios.



Certificado concedido por AENOR sobre conformidad en cumplimiento de dichas prácticas (GDP)



Contacta con nosotros:

900 100 000
www.nacex.com

@nacex @NACEXclientes

youtube.com/NACEXservicioexpres

blog.nacex.es

linkedin.com/company/nacex

Anticuerpos monoclonales frente a la COVID-19

J.C. Juárez Giménez, J.M. del Río Gutiérrez, Á. Arévalo Bernabé
Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Una de las estrategias de tratamiento de la COVID-19 es la utilización de fármacos dirigidos frente a la proteína S, o Spike, una estructura fundamental en la transmisión y replicación del virus. En la presente revisión se han buscado los estudios clínicos de relevancia de los anticuerpos monoclonales específicos frente a esta proteína, valorando su utilidad en la infección causada por el SARS-CoV-2. Para ello, se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos, como PubMed y las de las Agencias reguladoras, como la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), desde enero de 2020 a febrero de 2021. Se han obtenido como resultado las referencias de 3 ensayos clínicos aleatorizados de calidad que utilizan 4 anticuerpos monoclonales por vía intravenosa, como son: bamlanivimab asociado a etesevimab, y casirivimab asociado a imdevimab. Los resultados preliminares de estos estudios muestran una disminución de la carga viral, en comparación con placebo, en los primeros días de tratamiento en pacientes no hospitalizados y con factores de riesgo de progresión a enfermedad grave, como son: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tratamiento inmunosupresor. No hubo efectos adversos destacables. Actualmente la FDA tiene aprobadas estas moléculas por un procedimiento de urgencia, y la EMA ha realizado una revisión de urgencia posicionándolas de forma parecida a la agencia americana, pendientes de autorización y comercialización.

Palabras clave: COVID-19, anticuerpos monoclonales, SARS-CoV-2, bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies in the fight against COVID-19

One of the treatment strategies for COVID-19 consists in using drugs targeted against the S protein, or Spike protein, a structure which is fundamental for the transmission and replication of the virus. For this review, we searched for relevant clinical trials in relation to specific monoclonal antibodies targeted at this protein, assessing their benefit in cases of infection with SARS-CoV-2. To achieve this, a search was carried out using various databases, such as PubMed, and databases of the regulatory agencies such as the FDA and EMA, over a time period from January 2020 to February 2021. The search resulted in references for three high-quality randomised clinical trials in relation to four monoclonal antibodies administered intravenously, namely: bamlanivimab co-administered with etesevimab; and casirivimab co-administered with imdevimab. The preliminary results from these trials showed a decrease in viral load compared to placebo in the first few days of treatment in non-hospitalised patients who had risk factors for progression to serious disease, namely: advanced age; obesity; diabetes; chronic kidney disease; and treatment with immunosuppressants. There were no significant adverse effects. These drugs currently have FDA approval through an emergency authorisation procedure, whilst the EMA has carried out an emergency review with the decision to position them in a similar way to the American agency, pending authorisation and marketing approval.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, SARS-CoV-2, bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab.

Introducción

Durante estos años, varios coronavirus han cruzado diversas especies animales causando enfermedades, sobre todo neumonías graves y a menudo mortales. Así, el SARS-CoV provocó el síndrome respiratorio del Oriente

Medio (MERS), y hoy día el coronavirus denominado SARS-CoV-2, originario de Wuhan (provincia de Hubei, China), está causando la actual pandemia y puede provocar un síndrome respiratorio agudo severo en forma de neumonía grave y, en algunos casos, la muerte^{1,2}.

Correspondencia:

J.C. Juárez Giménez. Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: jcjuarez@vhebron.net

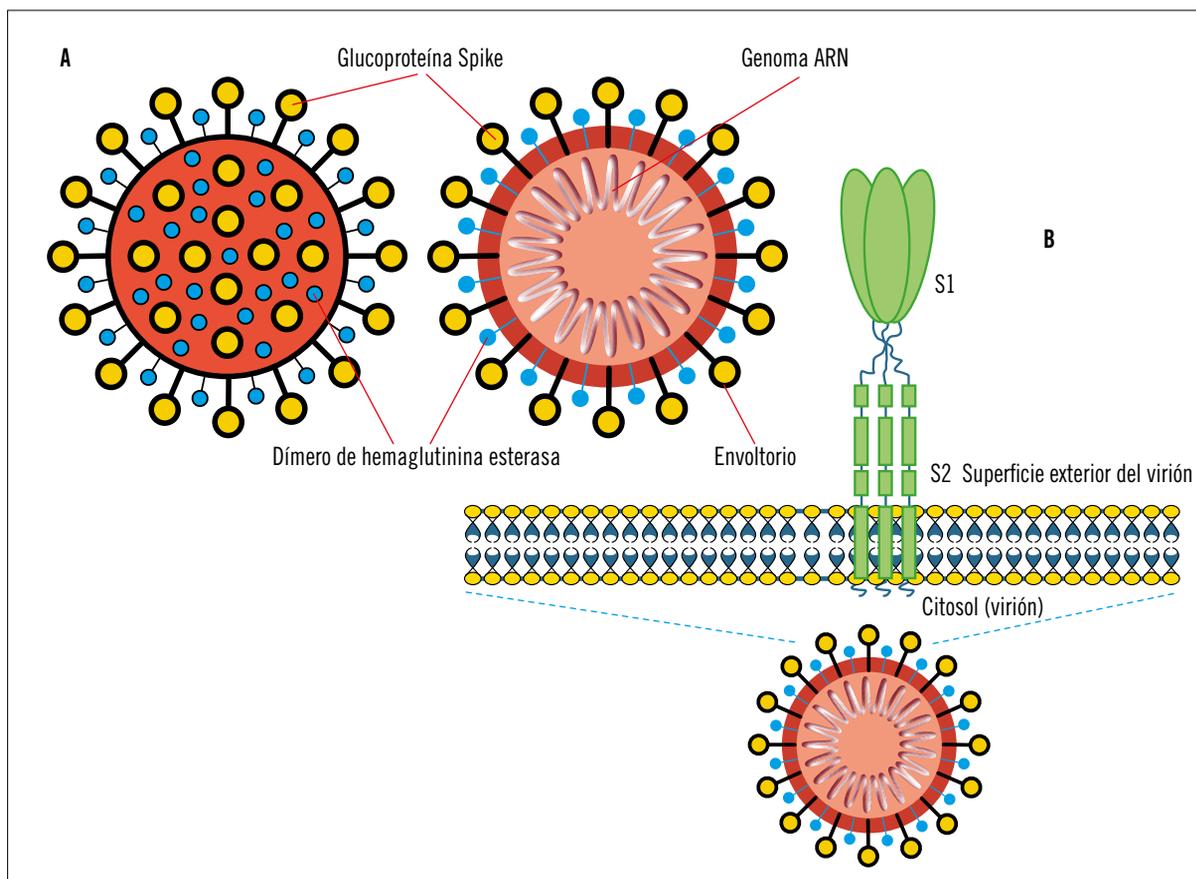


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2 (A) y de la proteína Spike (B). (Adaptada de: Pillay²)

Actualmente, las estrategias de tratamiento que se han mostrado eficaces se resumen básicamente en la utilización de corticoides. Este grupo de fármacos probablemente reducen la mortalidad y la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 en comparación con el tratamiento estándar. Los fármacos, como azitromicina, hidroxiquina, interferón beta y tocilizumab, tampoco parecen reducirlas hasta el momento, y sigue siendo dudoso si remdesivir genera o no algún beneficio clínico importante para el paciente. Estos datos se han publicado recientemente en una revisión sistemática y metaanálisis de red³.

Una de las estrategias de tratamiento ha sido la utilización de anticuerpos policlonales y monoclonales. En cuanto a los primeros, se administran en forma de plasma convaleciente obtenido de pacientes con COVID-19, con un contenido variable de anticuerpos policlonales del tipo IgG, IgM e IgA, pero basados en un título mí-

nimo de IgG neutralizantes >1:1.000. Así, hasta el momento, los estudios con plasma convaleciente han mostrado, comparado con placebo, que su administración temprana en pacientes con COVID-19 disminuye la progresión a una enfermedad más severa⁴. En cuanto a los anticuerpos monoclonales, han sido recientemente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y están pendientes de resolución por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Como se podrá comprobar, se trata de anticuerpos obtenidos por tecnología del hibridoma y tecnología del ADN recombinante –de forma semejante a los utilizados en otras patologías–, con capacidad neutralizante del *receptor binding domain* (RBD) ubicado en la proteína Spike del SARS-CoV-2.

El objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia publicada hasta el momento de los anticuerpos monoclonales que muestran experiencia clínica y que

están en una situación de posible comercialización en nuestro medio. También se revisará el mecanismo de infección del SARS-CoV-2.

Estructura y ciclo vital del SARS-CoV-2

Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, rodeados por una bicapa lipídica que contiene un ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssARN) de entre 26 y 32 kb de longitud. Concretamente, el SARS-CoV-2 pertenece a estos géneros de coronavirus, con un genoma formado por una cadena simple de ARN con 29 kb de longitud. Este genoma codifica las 4 proteínas principales estructurales: la denominada Spike (S), la de membrana (M), la del envoltorio (E) y la de la nucleocápside (N). Esta última proteína se encuentra en el interior del virión, asociada al ARN vírico, y las otras 3 proteínas están asociadas a la estructura externa del virus (figura 1).

El mecanismo de infección del SARS-CoV-2, a pesar de no estar totalmente establecido, sigue un patrón in-

fectivo parecido al del resto de los virus con envoltorio. En primer lugar, se produce un proceso de adsorción, donde el virus se fusiona con la membrana celular del huésped e introduce su material genético. En el caso del SARS-CoV-2 se une a la proteína ECA II, que es muy ubicua en todo el organismo humano, sobre todo en la mucosa oral, la cual se considera la principal vía de entrada en el organismo humano. Seguidamente, se produce la penetración, donde se pueden generar dos procesos. Por un lado, se puede producir una fusión de ambas membranas (celular y vírica), liberando en el interior de la célula su material genético; o puede penetrar la cápside por endocitosis, formándose un endosoma que, por acidificación endosómica, genera la decapsidación, de forma que el material genético queda libre en el citoplasma gracias a diferentes enzimas que degradan las proteínas víricas. Una vez queda libre el ARN en el citoplasma celular, se llega al proceso de síntesis y replicación. En esta fase, el virus utiliza la maquinaria celular para su propia replicación

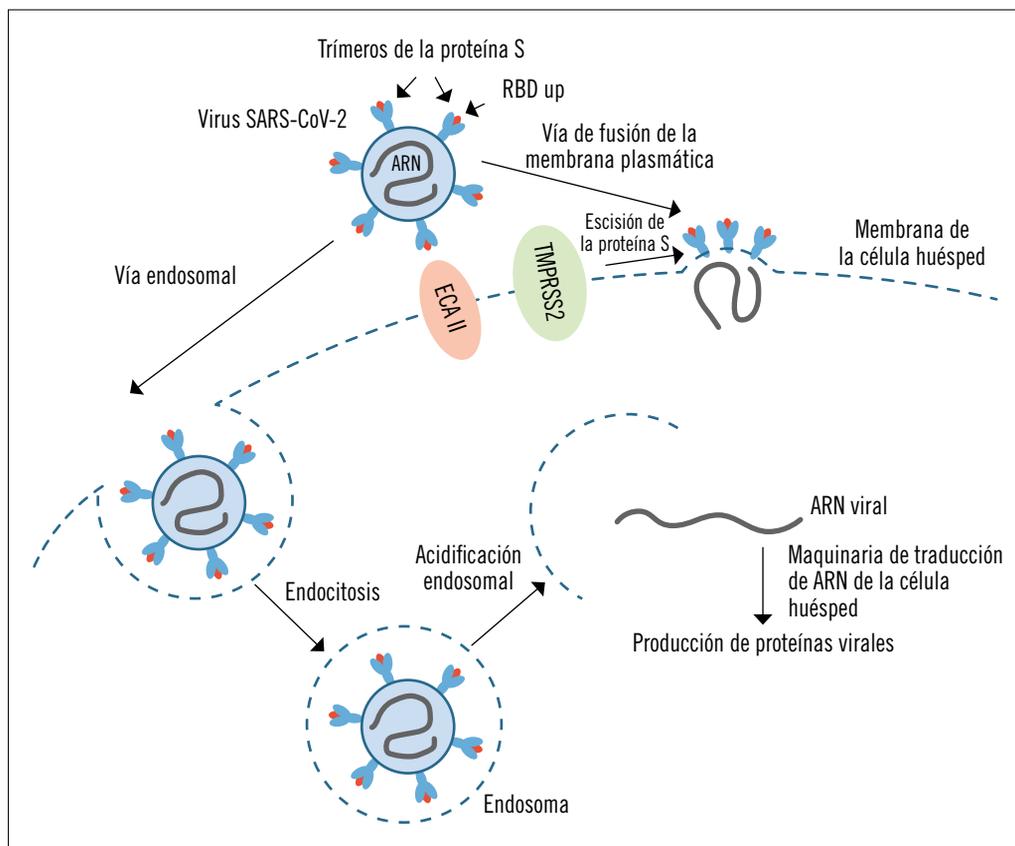


Figura 2. Proceso de infección del SARS-CoV-2. (Adaptada de: Zhang y Kutateladze⁵)

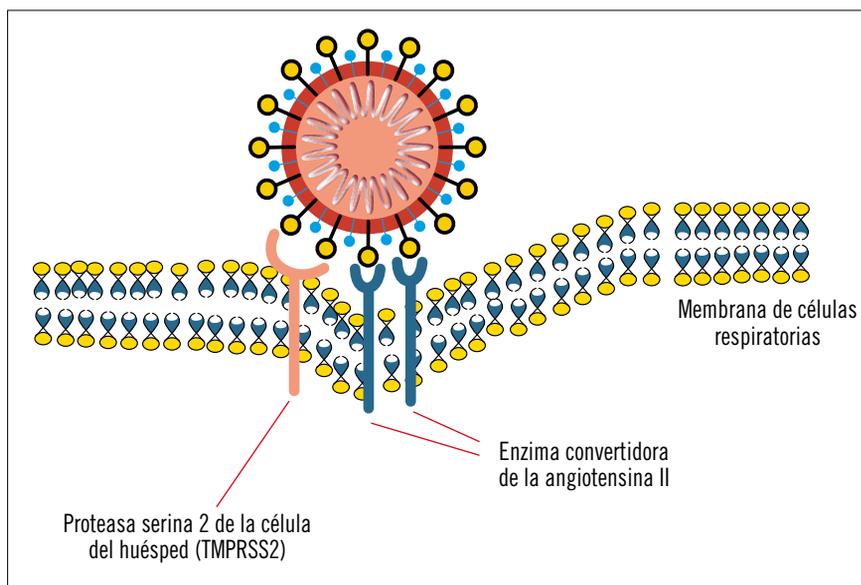


Figura 3. Estructura de la proteína Spike del SARS-CoV-2. (Adaptada de: Pillay²)

del material genético y para la síntesis de las 4 proteínas citadas anteriormente. Por último, se producen el ensamblaje y la liberación. En el primer proceso, el citoplasma de la célula está lleno de copias de ARN del virus y de proteínas. Así, por diferentes mecanismos, las proteínas se van fusionando dejando en su interior una copia del ARN viral. En la fase de liberación se produce una exocitosis masiva, facilitando a la partícula vírica rodearse de la membrana. De este modo, la membrana de los virus con envoltura se origina en la misma membrana celular en la cual ha infectado. Hay que destacar que, previamente a la exocitosis, el virus ha incorporado sus proteínas a la membrana celular en la zona donde se producirá esta misma exocitosis (figura 2).

Proteína Spike

Debe destacarse la importancia que tiene la proteína Spike en el ciclo vital de este virus, ya que constituye una de las principales dianas planteadas para inhibir la transmisión y la replicación del virus. Este hecho ha generado el diseño de anticuerpos neutralizantes de esta proteína y las estrategias vacunales⁶.

La proteína Spike consiste en 2 subunidades funcionales, S1 y S2, además del dominio de unión RBD, que se encuentra dentro de la subunidad S1. Así, el RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2 se une al dominio peptidasa de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA II) iniciando la introducción del virus en la

superficie de la célula del huésped. La subunidad S2 facilita la fusión con la membrana celular, puesto que contiene la maquinaria de fusión. El proceso de enclavamiento de la proteína Spike tiene lugar en dos pasos: un enclavamiento denominado *priming*, y posteriormente un enclavamiento de activación en un lugar situado entre los dominios S1 y S2. El lugar de enclavamiento entre los dominios S1 y S2 contiene residuos de arginina multibásicos. En este proceso secuencial de dos pasos, es la interacción con la subunidad S2 la que activa la fusión de la membrana viral con la membrana celular, mediante la acción de una proteasa serina 2 de la célula del huésped (TMPRSS2)⁵ (figura 3).

Método

Para revisar la evidencia publicada de los anticuerpos monoclonales, se ha realizado una primera búsqueda en PubMed y Google Académico utilizando los términos «Monoclonal Antibodies» and «COVID-19» and «SARS-CoV-2». En PubMed se han aplicado los filtros de ensayos clínicos, aleatorizados desde enero de 2020 hasta febrero de 2021. De los artículos obtenidos en esta búsqueda inicial, se han seleccionado los que hacían referencia a la utilización de los anticuerpos monoclonales en el escenario del ensayo clínico y con un mecanismo de acción exclusivo frente a la proteína Spike. Se han eliminado los estudios experimentales *in vitro*, las revisiones de moléculas aún no utilizadas

en clínica, y otros anticuerpos cuyo mecanismo no se basa en la neutralización directa del virus. Para optimizar la revisión, se ha realizado una última búsqueda en las páginas web de las agencias reguladoras, como la FDA y la EMA.

Resultados

De la primera estrategia de búsqueda se han obtenido 22 artículos, de los cuales, tras aplicar los filtros correspondientes anteriormente descritos, se han seleccionado 3. En concreto, se han eliminado 10 artículos que hacían referencia a tocilizumab, 1 artículo de un estudio *in vitro* y 8 artículos que hacían referencia a otros anticuerpos y moléculas con actividad antiinflamatoria y sin actividad directa sobre el SARS-CoV-2. Las moléculas estudiadas en estos 3 artículos han sido bamlanivimab, etesevimab, casirivimab e imdevimab. Respecto a las agencias reguladoras, la FDA ha publicado las correspondientes monografías de aprobación de casirivimab/imdevimab, y también se incluye la información publicada en la EMA hasta el momento de realizar la presente revisión.

Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2)

Ambos anticuerpos monoclonales son IgG1 cuyas dianas son epítomos diferentes del RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2. Impiden la unión a la ECA II e inhiben la infección de las células del huésped. Su administración es por vía intravenosa. Según los autores del desarrollo clínico, los antecedentes de la utilización de esta combinación de anticuerpos se basan en evitar mutaciones que neutralicen la acción de un solo anticuerpo. Cabe destacar que este hecho se ha producido con otros virus respiratorios cuando no se ha utilizado la combinación de dos o más anticuerpos⁷.

En el momento de realizar la presente revisión, la monografía de la FDA incluía 4 ensayos clínicos, entre los que destaca el estudio publicado por Weinreich et al.⁸. En este estudio, en fase I/II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de casirivimab e imdevimab 2.400 mg (1.200 mg de ambos fármacos) por vía intravenosa en 92 pacientes, o casirivimab e imdevimab 8.000 mg (4.000 mg de ambos fármacos) en 90 pacientes o 93 pacientes tratados con placebo. Todos ellos eran pa-

cientes ambulatorios (no hospitalizados) con infección por SARS-CoV-2. Inicialmente, se diseñó para incluir solo a pacientes ambulatorios sintomáticos, y posteriormente se modificó para incluir también a asintomáticos.

Cabe destacar que los criterios de inclusión consistieron básicamente en pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, diagnosticada en las 72 horas previas a la aleatorización, y que habían experimentado síntomas de COVID-19 durante 7 días antes. Por otro lado, la enfermedad leve-moderada se definió a partir del mantenimiento de una saturación de oxígeno $\geq 93\%$ y por no haber requerido hospitalización anteriormente o durante el estudio para el tratamiento de la infección. En cuanto a los síntomas, los pacientes debían haber experimentado, al menos, uno de los siguientes: fiebre, tos y disnea. En cuanto a los criterios de exclusión, se desestimó a los pacientes que hubieran recibido anteriormente otros tratamientos, como corticoides, remdesivir y plasma convaleciente. El tratamiento se administró el día 1 y se realizó un seguimiento hasta el día 29.

En lo que se refiere a las variables evaluadas, se incluyeron tanto las de carácter virológico como clínico. En el primer caso se determinó el cambio promedio ponderado en el tiempo en la carga viral en muestras nasofaríngeas (expresado en \log_{10} copias/mL) desde el día 1 hasta el día 7. En cuanto a las variables clínicas, se evaluó el porcentaje de pacientes que realizaron, al menos, una visita médica o más relacionada con la COVID-19 durante los días 1-29. Se consideró tanto el subgrupo con serología negativa a anticuerpos frente al SARS-CoV-2 como a la población global. También se evaluó la seguridad en cuanto a la incidencia de efectos adversos en los diferentes grupos de pacientes incluidos.

De los resultados, fruto de un análisis parcial o provisional, destaca que el cambio en la carga viral desde el día 1 al día 7 fue siempre superior en los grupos tratados con la asociación de los 2 anticuerpos, independientemente de la dosis. Concretamente, en la población global tratada con ambas dosis fue de $-0,41 \log_{10}$ copias/mL, en los pacientes con serología negativa fue de $-0,56 \log_{10}$ copias/mL, y en los seropositivos de $-0,21 \log_{10}$ copias/mL. Se observó una tendencia a que

los pacientes con mayor carga viral eran los que presentaban un mayor beneficio, así como los que partían con serologías negativas. En cuanto a las variables clínicas, 6 pacientes (3%) de los 182 tratados con los anticuerpos con las diferentes dosis precisaron una o más visitas médicas, mientras que en el grupo placebo fueron 11 pacientes (6%) de los 93.

En cuanto a la seguridad, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en el grupo placebo respecto a los grupos de tratamiento. Concretamente, de los 269 pacientes estudiados en esta variable, 2 pacientes tratados con los anticuerpos y 2 en el grupo placebo presentaron eventos adversos de grado ≥ 2 , incluyendo reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión.

Los autores concluyen que la combinación de los anticuerpos pudo ser eficaz en eliminar el SARS-CoV-2, sobre todo en pacientes con una menor respuesta inmunológica inicial. Cabe mencionar que el estudio podría presentar limitaciones importantes, entre las que destacaría la falta de evaluación de la disminución de la carga viral a los 29 días y, quizás, la inclusión de una variable clínica de mayor consistencia, como hubiese sido el porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19.

En la monografía de la FDA⁹ se indica la aprobación de estos fármacos bajo una autorización de emergencia en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 12 años) con enfermedad moderada y elevado riesgo de progresión a enfermedad severa y hospitalización. Es interesante resaltar cuáles son los criterios de elevado riesgo establecidos, entre los que destacan los siguientes: obesidad, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, edad >65 años, edad >55 años con comorbilidades y edad de 12-17 años con comorbilidades (obesidad, enfermedad cardiovascular congénita y/o adquirida, anemia drepanocítica, trastornos neurológicos y asma, u otras enfermedades respiratorias que requieran un tratamiento farmacológico diario para su control). La asociación de estos anticuerpos no deberá utilizarse en pacientes hospitalizados con requerimientos de oxígeno.

La dosis recomendada es de 1.200 mg de ambos anticuerpos por vía intravenosa administrados lo antes posible en el intervalo de tiempo entre la PCR positiva y los 10 días tras el inicio de los síntomas.

Bamlanivimab (LY-CoV555)/etesevimab (LY-CoV016)

Ambos anticuerpos monoclonales IgG1 han sido aprobados mediante procedimiento de urgencia por parte de la FDA. Tanto bamlanivimab como etesevimab se unen específicamente a diferentes epítomos del RBD de la proteína vírica Spike^{10,11}.

Destacan dos publicaciones en referencia a un ensayo clínico en fase II/III que muestran resultados intermedios. La primera es la realizada por Chen et al., en el estudio BLAZE-1¹², con 425 pacientes a quienes se les administraron 3 dosis únicas diferentes de bamlanivimab por vía intravenosa como monoterapia en las dosis de 700 mg (n= 101), 2.800 mg (n= 107) o 7.000 mg (n= 101), comparado con placebo (n= 143). Los pacientes incluidos eran adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR positiva diagnosticada ≤ 72 horas de la aleatorización y que habían experimentado síntomas leves o moderados de COVID-19 durante 5 días antes. La variable principal fue el cambio de carga viral (logaritmo de la carga viral) del SARS-CoV-2 respecto a la basal el día 11 (± 4 días), y como variables secundarias se incluyeron la seguridad, la gravedad de los síntomas, la hospitalización y el tiempo para el aclaramiento del virus. La evaluación de los resultados intermedios mostró que en el día 11 el grupo de pacientes tratado con las diferentes dosis de bamlanivimab presentó un descenso de $-3,81 \log_{10}$ copias/mL respecto a placebo. El subgrupo tratado con 2.800 mg fue el que presentó una mayor diferencia entre los distintos subgrupos, concretamente de $-0,53$ (intervalo de confianza [IC] del 95%: $-0,98$ a $-0,08$; $p= 0,02$). Cabe destacar que las diferencias de los subgrupos tratados con las otras dosis fueron pequeñas respecto a placebo. De las variables secundarias evaluadas, destaca que los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal presentaron una incidencia del 1,6% de ingresos (5 de 309 pacientes) y un 6,3% (9 de 143 pacientes) en el grupo placebo. Por subgrupos de pacientes tratados con las diferentes dosis, la hospitalización fue similar: 1% en el subgrupo de 700 mg, 1,9% en el de 2.800 mg y 2% en el subgrupo de 7.000 mg. Asimismo, en un análisis *post hoc* se pudo apreciar que los pacientes con edad >65 años y un índice de masa corporal >35 presentaron una mayor incidencia de hos-

pitalización. En cuanto a los efectos adversos, no hubo diferencias entre los grupos tratados y el grupo control. En ningún caso se produjeron efectos adversos graves. Los efectos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes, tanto en el grupo control como en los grupos que recibieron las distintas dosis de bamlanivimab.

La segunda publicación, realizada por Gottlieb et al.¹³, muestra la prolongación del estudio BLAZE-1, que incluyó una nueva cohorte de pacientes con PCR positiva al SARS-CoV-2 y con uno o más síntomas moderados en los primeros 3 días desde la obtención del resultado. Los pacientes se asignaron a 5 cohortes a las que se administró una perfusión intravenosa, de 1 hora de duración, de placebo, 700 mg de bamlanivimab, 2.800 mg de bamlanivimab, 7.000 mg de bamlanivimab y la combinación de 2.800 mg de bamlanivimab asociado a 2.800 mg de etesevimab, respectivamente. La variable principal fue el cambio de la carga viral (logaritmo de la carga viral) del SARS-CoV-2 en el día 11 respecto al grupo placebo. Así, se evaluaron 533 pacientes, de forma que los cambios en las cargas virales fueron: -3,72 para 700 mg de bamlanivimab, -4,08 para 2.800 mg de bamlanivimab, -3,49 para 7.000 mg de bamlanivimab, -4,37 para el tratamiento combinado bamlanivimab/etesevimab y -3,80 para placebo. Comparada con placebo, la combinación de ambos anticuerpos monoclonales generó diferencias estadísticamente significativas (-0,57; IC del 95%: -1 a -0,14; p= 0,01). Como variables secundarias también se evaluaron las hospitalizaciones y las visitas a urgencias, obteniéndose 9 eventos en el grupo placebo, 1 evento para 700 mg de bamlanivimab, 2 eventos para 2.800 mg de bamlanivimab, 2 eventos para 7.000 mg de bamlanivimab y 1 evento para el tratamiento combinado. No hubo diferencias estadísticamente significativas. Desde el punto de vista de la seguridad, se notificaron reacciones de hipersensibilidad inmediata en 6 pacientes de los grupos tratados con bamlanivimab, 2 pacientes en las combinaciones de ambos anticuerpos y 1 paciente en el grupo placebo. Según estos resultados, la combinación bamlanivimab/etesevimab fue superior al placebo en cuanto a la reducción de la carga viral.

Es significativo que la cohorte que recibió 2.800 mg de bamlanivimab en monoterapia en el estudio BLAZE-1 de Chen et al.¹² presentaba diferencias estadística-

mente significativas en la disminución de la carga viral en el día 11 de seguimiento, mientras que en el estudio de prolongación de Gottlieb et al.¹³ no las hubo. Como indican Malani y Golub¹⁴ en su editorial, posiblemente se debió a que el seguimiento realizado en el grupo placebo del estudio de Gottlieb et al.¹³ fue superior, y generó cambios en los tamaños del efecto y la pérdida de la significación estadística, determinada por Chen et al.¹².

Hay que destacar también que la variable principal utilizada en el estudio BLAZE-1 (cambio en la carga viral logarítmica del SARS-CoV-2 desde el inicio hasta el día 11), aunque es un criterio objetivable, es cuestionable que se traduzca en resultados clínicos tangibles. La carga viral disminuye naturalmente durante la enfermedad, y las diferencias debidas al tratamiento con los anticuerpos solo podrían demostrarse si se administra en las fases tempranas. Así, las variables secundarias, como las hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19 o las visitas al Servicio de Urgencias, podrían ser las de mayor interés. En el estudio de prolongación, la combinación de anticuerpos solo presentó un evento de este tipo.

Con los datos disponibles y comentados, la FDA ha autorizado como uso de emergencia tanto bamlanivimab en monoterapia¹¹ como las combinaciones de bamlanivimab y etesevimab¹⁵ y casirivimab e imdevimab⁹ para pacientes no ingresados con síntomas leves-moderados de COVID-19 y factores de riesgo de progresión a enfermedad grave, como los siguientes: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

Hay que destacar que los resultados de los estudios publicados y comentados en la presente revisión de los diferentes anticuerpos se basan en análisis intermedios, lo que puede provocar sesgos de interpretación importantes. Así, pueden mostrarse tendencias de eficacia sin la significación estadística correspondiente o, por el contrario, no mostrarse diferencias, sin que el estudio haya finalizado adecuadamente, y todo ello debido a la premura de la evaluación de los resultados. De esta forma, en un escenario de mayor normalidad, probablemente no se publicarían análi-

sis intermedios de ensayos clínicos en curso, pero los tiempos de emergencia pandémica exigen este tipo de interpretaciones. Aunque se muestra una tendencia a que los anticuerpos monoclonales mejoran la evolución clínica de los pacientes con COVID-19 seleccionados, de momento es difícil establecer de forma objetiva los pacientes concretos y las circunstancias que generen un mayor beneficio clínico. La FDA ha establecido unos criterios en su sistema de autorización de emergencia comentados anteriormente, lo que puede dar indicios de la población diana. La EMA¹⁶⁻¹⁸, en el pasado mes de marzo, ha emitido un dictamen favorable a su utilización de forma muy parecida al que emitió la FDA. En el momento de realizar esta revisión, el proceso de evaluación no había finalizado ya que están en proceso de *rolling review*, previo a su autorización y comercialización. Habrá que esperar a que su utilización en la práctica clínica muestre el beneficio esperado. ■

Bibliografía

1. Su QD, Yi Y, Zou YN, Jia ZY, Qiu F, Wang F, et al. The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. *Vaccine*. 2020; 38(32): 5.071-5.075 [DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.070] [Epub 2020 Apr 30. PMID: 32513514; PMCID: PMC7190498].
2. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020; 73(7): 366-369 [DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658] [Epub 2020 May 6. PMID: 32376714].
3. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2980 [DOI: 10.1136/bmj.m2980] [Update in: *BMJ*. 2020; 370: m3536. Update in: *BMJ*. 2020; 371: m4852] [PMID: 32732190; PMCID: PMC7390912].
4. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 610-618. [DOI: 10.1056/NEJMoa2033700].
5. Zhang Y, Kutateladze TG. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nature Commun*. 2020; 11: 2920. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16779-4>
6. Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, Li H. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res*. 2020; 288: 198141 [DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198141] [Epub 2020 Aug 23. PMID: 32846196; PMCID: PMC7443330].
7. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis*. 2020: ciaa951 [DOI: 10.1093/cid/ciaa951] [Epub ahead of print. PMID: 32897368].
8. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Shazia Ali, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 238-251 [DOI: 10.1056/NEJMoa2035002] [Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102].
9. FDA: Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144468/download>
10. Bamlanivimab and etesevimab EUA letter of authorization February 25-2021. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145801/download>
11. Emergency Use Authorization (EUA) for bamlanivimab 700 mg IV: Center for Drug Evaluation and Research Review. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144118/download>
12. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237 [DOI: 10.1056/NEJMoa2029849] [Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625].
13. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(7): 632-644 [DOI: 10.1001/jama.2021.0202] [PMID: 33475701; PMCID: PMC7821080].
14. Malani PN, Golub RM. Neutralizing monoclonal antibody for mild to moderate COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(7): 644-645 [DOI: 10.1001/jama.2021.0585. PMID: 33475716].
15. Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145802/download>
16. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab). *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
17. Conditions of use. Conditions for distribution and patients targetes and conditions for safety monitoring adresser to member states for unauthorised product bamlanivimab available for use. *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-COVID19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
18. Conditions of use. Conditions for distribution and patients targetes and conditions for safety monitoring adresser to member states for unauthorised product REGN-COV2 available for use. *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-COVID19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf

Individualización posológica de natalizumab en la esclerosis múltiple remitente recurrente

L. Santulario Verdú¹, H. Colom Codina^{2,3}, S. Martínez Yélamos⁴, L. Bau Vila⁴, E. Matas Marín⁴, L. Romero Pinel⁴, A. Padullés Zamora^{1,3}, F. Morandeira Rego⁵, E. Santacana Juncosa^{1,3}, N. Padullés Zamora^{1,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona. ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁵Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y degenerativa más prevalente a nivel mundial, cuya forma más frecuente es la EM remitente recurrente (EMRR). Para el manejo de la EMRR grave se aprobó natalizumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une a la integrina $\alpha 4\beta 1$ de la superficie de los leucocitos, impidiendo que migren al sistema nervioso central. Con la dosis fija intravenosa aprobada, de 300 mg cada 4 semanas, se ha comprobado que más del 90% de los pacientes alcanzan concentraciones séricas preinfusión de NTZ >10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, cuando la eficacia se ha demostrado con unos niveles de 2,5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Una concentración plasmática de NTZ de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ asegura una ocupación del 50% de la biofase y demuestra una eficacia terapéutica, mientras que tasas de ocupación del 20-40% se han relacionado con un aumento de la actividad de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, natalizumab, farmacocinética.

ABSTRACT

Personalised dosage regimes for natalizumab in cases of relapsing-remitting multiple sclerosis

Multiple sclerosis is the most prevalent autoimmune, inflammatory, chronic and degenerative disease worldwide, with relapsing-remitting MS being the most common form of the disease. Natalizumab, an IgG4 monoclonal antibody that binds to the integrin $\alpha 4\beta 1$ on the surface of leukocytes and thereby prevents them from migrating into the central nervous system, was approved for the management of severe RRMS. At the approved fixed intravenous dose of 300 mg administered every 4 weeks, it has been demonstrated that more than 90% of patients achieve pre-infusion serum concentrations of NTZ >10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, whilst efficacy has been demonstrated at levels of 2.5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A plasma NTZ concentration of 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ achieves 50% biophase occupancy and has demonstrated therapeutic efficacy, whilst occupancy rates of between 20 and 40% have been associated with an increase in disease activity.

Key words: Multiple sclerosis, natalizumab, pharmacokinetics.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y degenerativa del sistema

nervioso central (SNC) más frecuente a nivel mundial en adultos. La prevalencia global de la enfermedad en 2020 se ha estimado en 35,9 (intervalo de confianza

Conflicto de intereses: La autora primera firmante del manuscrito de referencia, en su nombre declara que respecto a este trabajo existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses: los autores, pertenecientes a la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitari de Bellvitge, han percibido honorarios o pagos al participar en asesorías o colaborar como consultores y en comunicaciones científicas, y/o han recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck-Serono, Genzyme, Almirall, Bayer, Celgene y Roche.

Correspondencia:

L. Santulario Verdú. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: lorena.santulario@bellvitgehospital.cat

[IC] del 95%: 35,87-35,95) por 100.000 habitantes, según la última publicación del Atlas de la EM¹, que emite la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (FIEM). Al comparar los datos actuales con los previos de 2013, la prevalencia global se ha incrementado en aproximadamente un 30%. Las mujeres tienen el doble de probabilidad de padecer EM que los hombres²⁻⁴. De hecho, y aunque en la edición del Atlas de la EM de 2020 hayan intervenido más países, se ratifica que dicha proporción ha aumentado hasta 4:1 en algunos casos, y en otros, en los que la relación era paritaria, se ha duplicado¹.

En la revisión de 2013 de la clasificación fenotípica de la EM, establecida originalmente en 1996 por el Comité Asesor de Ensayos Clínicos en EM de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) estadounidense, se definen dos formas básicas de EM: la EM remitente recurrente (EMRR) y las formas progresivas de EM⁵. La EMRR es la forma más frecuente ya que afecta al 85% de los pacientes diagnosticados de EM. Se caracteriza por presentar brotes intercalados con periodos de remisión. La media de edad de inicio de la EMRR es de 30 años, y en un promedio de 20 años el 50% de los pacientes progresan a la forma secundaria progresiva⁶.

Dado que la neurodegeneración puede afectar a cualquier área del SNC, la sintomatología neurológica es variada⁷. Entre los síntomas primarios se encuentran los siguientes: alteraciones sensoriales (entumecimiento, hormigueo, picor), dificultades motoras (debilidad, espasticidad, pérdida del equilibrio...), problemas visuales (diplopía, visión borrosa, dolor ocular), dificultades cognitivas y emocionales, problemas sexuales, estreñimiento e incontinencia urinaria, y mareos y vértigos. Como síntomas secundarios pueden hallarse el aumento de infecciones urinarias y la inmovilidad, y como síntomas terciarios las complicaciones psicosociales y la depresión.

El diagnóstico se basa en un examen clínico y neurológico, para el cual se emplea la resonancia magnética (RM), que evalúa –según los criterios de McDonald– la presencia de lesiones múltiples y asimétricas localizadas en la sustancia blanca del SNC⁸. Otras técnicas, como la punción lumbar, la obtención de muestras sanguíneas y la realización de potenciales evocados, pueden ser útiles a la hora de establecer el diagnóstico de la enfermedad⁷.

A pesar de que la etiología de la EM no se conoce de manera precisa, los datos actuales apoyan un origen multifactorial, en el que se combinan componentes genéticos y ambientales. La hipótesis familiar se estudia desde la década de 1960, cuando Mackay y Myriantopoulos⁹ encontraron que el riesgo de desarrollar EM era 20 veces mayor en familiares de primer grado de un paciente con EM que en la población general. Sadovnick et al., en 1988, corroboraron dichos resultados al demostrar que el riesgo de padecer EM aumenta entre los familiares más cercanos¹⁰. En los últimos años se ha demostrado que la tasa de concordancia de la enfermedad en los gemelos monocigotos es del 25,3%, frente al 5,4% en los dicigotos y al 2,9% en hermanos no gemelos¹¹. Desde la aparición de los estudios GWAS (Genome-Wide Association Studies) a principios de siglo, se han identificado más de 200 polimorfismos que contribuirían a la susceptibilidad de la EM¹². La asociación con el HLA (*human leukocyte antigen*) es la más influyente, concretamente con el haplotipo DR2 o DR15 (DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02), perteneciente a la región de clase III^{13,14}. El alelo HLA-DRB1*15:01 es el que mayor efecto tiene, sobre todo en la población caucásica, con una *odds ratio* (OR) de 3,08¹⁴. Además, explicaría aproximadamente un 10,5% de la variabilidad genética, mientras que el resto de las asociaciones DR2 no supondrían más del 2% de la variabilidad^{15,16}.

Respecto a la influencia ambiental, diferentes estudios han demostrado un gradiente latitudinal en la prevalencia de la EM^{1,17-20}, siendo más frecuente a mayor latitud, lo que estaría en estrecha concordancia con otros factores ambientales de riesgo, como el déficit de vitamina D y la falta de exposición solar. La síntesis de vitamina D₃ está mediada por la radiación ultravioleta, y en las regiones con menor exposición solar esta síntesis se ve mermada. La vitamina D, además de mediar la homeostasis del calcio, también está implicada en algunas funciones del sistema inmunitario y en el desarrollo del SNC. Se ha observado que los pacientes con mayor exposición a la luz solar tienen una incidencia menor de EM¹⁶. Además, se ha demostrado que la vitamina D interacciona específicamente con el HLA-DRB1*15:01, influyendo en su expresión²¹. El tabaco, la obesidad y algunas infecciones

víricas, como las causadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) o el virus del herpes simple, también se han considerado factores de riesgo ambiental para la aparición de EM^{18,22,23}.

Se postula que la desmielinización de los axones neuronales de la materia blanca del SNC se produciría a partir de un proceso inflamatorio, secundario a la activación aberrante de células T²⁴.

La principal función de las HLA de clase II en las células presentadoras de antígenos (APC) es presentar los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+, los cuales intervendrían en el desarrollo de la EM^{25,26}. En la EM se cree que los HLA presentan autoantígenos, como la proteína básica de mielina, lo que provoca una activación de los linfocitos T CD4+ y una respuesta inflamatoria. Esta situación también podría ocurrir por mimetismo molecular, con péptidos procedentes de virus o bacterias, como en el caso de la infección por el VEB²⁶. Con esta autoactivación, los linfocitos T CD4+ liberan citoquinas que promueven la aparición de cambios transcripcionales, lo que provoca un aumento de la expresión y un cambio en la conformación de sus moléculas de superficie, como la integrina $\alpha 4\beta 1$, también conocida como VLA-4 o CD49d^{27,28}. Ésta se une a proteínas de superficie de las células del endotelio vascular, como la molécula de adhesión a células vasculares (VCAM-1), lo cual favorece que el linfocito ruede lentamente sobre la pared del endotelio y se exponga a las quimiocinas. Todo ello facilita la extrusión del linfocito y su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) para llegar al SNC^{29,30}. Allí, los linfocitos T CD4+ se reactivan al interactuar de nuevo con las APC²⁸, liberando citoquinas, como el interferón gamma y la interleucina 17, que atraen y activan de forma aberrante a macrófagos, microglía, astrocitos y linfocitos B^{31,32}, favoreciendo así la inflamación y la neurodegeneración. Además, en los axones normales recubiertos con la vaina de mielina, los potenciales de acción se propagan a través de canales de sodio (Na^+), catión que accede al interior del axón a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. El exceso de Na^+ en el interior axonal se regula gracias a las Na^+/K^+ ATPasa, que intercambian Na^+ por K^+ a expensas del ATP producido por las mitocondrias neuronales. Sin embargo, los axones desmielinizados entran en un estado de hi-

poxia virtual en el que la demanda energética es superior al aporte. Cuando se destruye la vaina de mielina, los canales de Na^+ se distribuyen ampliamente por el axón, permitiendo una entrada masiva de Na^+ . Además, en este escenario hay una excesiva producción de monóxido de nitrógeno que altera los canales iónicos e inhibe la respiración mitocondrial, por lo que no se producirá ATP suficiente y el Na^+ no será expulsado del axón. Este aumento de Na^+ provoca una reducción del intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de forma que las concentraciones axonales de Ca^{2+} también aumentan, lo que induce la activación de enzimas proteolíticas que destruyen el axón³³.

Natalizumab en el manejo de la EMRR

Para el manejo de la EMRR, las terapias de alta eficacia, sobre todo los anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibody* [mAb]), se han utilizado tradicionalmente cuando el tratamiento de primera línea fracasaba. No obstante, recientemente se ha observado que un inicio temprano (antes de los 2 años de la aparición de la enfermedad) se asocia con una menor discapacidad a los 6-10 años³⁴. Entre estos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se encuentra natalizumab (NTZ), primer mAb aprobado para el manejo de la EMRR, que reduce la frecuencia y la gravedad de los brotes, disminuye las lesiones del SNC y retrasa la progresión de la enfermedad.

NTZ es un mAb IgG4 que se une de manera selectiva a la subunidad $\alpha 1$ de VLA-4, presente en la superficie de los linfocitos T. De esta manera, se inhibe la interacción entre VLA-4 y VCAM-1, impidiendo así la migración de linfocitos a través de la BHE. Además, se ha demostrado que NTZ puede evitar también la unión de los leucocitos con la osteopontina y la fibronectina presente en el endotelio vascular^{27,29,30}, tal como se ilustra en la figura 1.

NTZ ha demostrado una gran eficacia en los ensayos en fases II³⁵ y III^{36,37}, tanto a nivel clínico (recaídas, discapacidad) como de imagen (lesiones T2 y lesiones Gd+). El análisis intermedio de los resultados de los ensayos pivotaes AFFIRM³⁶ y SENTINEL³⁷, al año de haberlos iniciado, fue tan prometedor (al reducir de manera significativa la tasa anual de recaídas y el número de nuevas lesiones T2 o lesiones Gd+), que en 2004 la

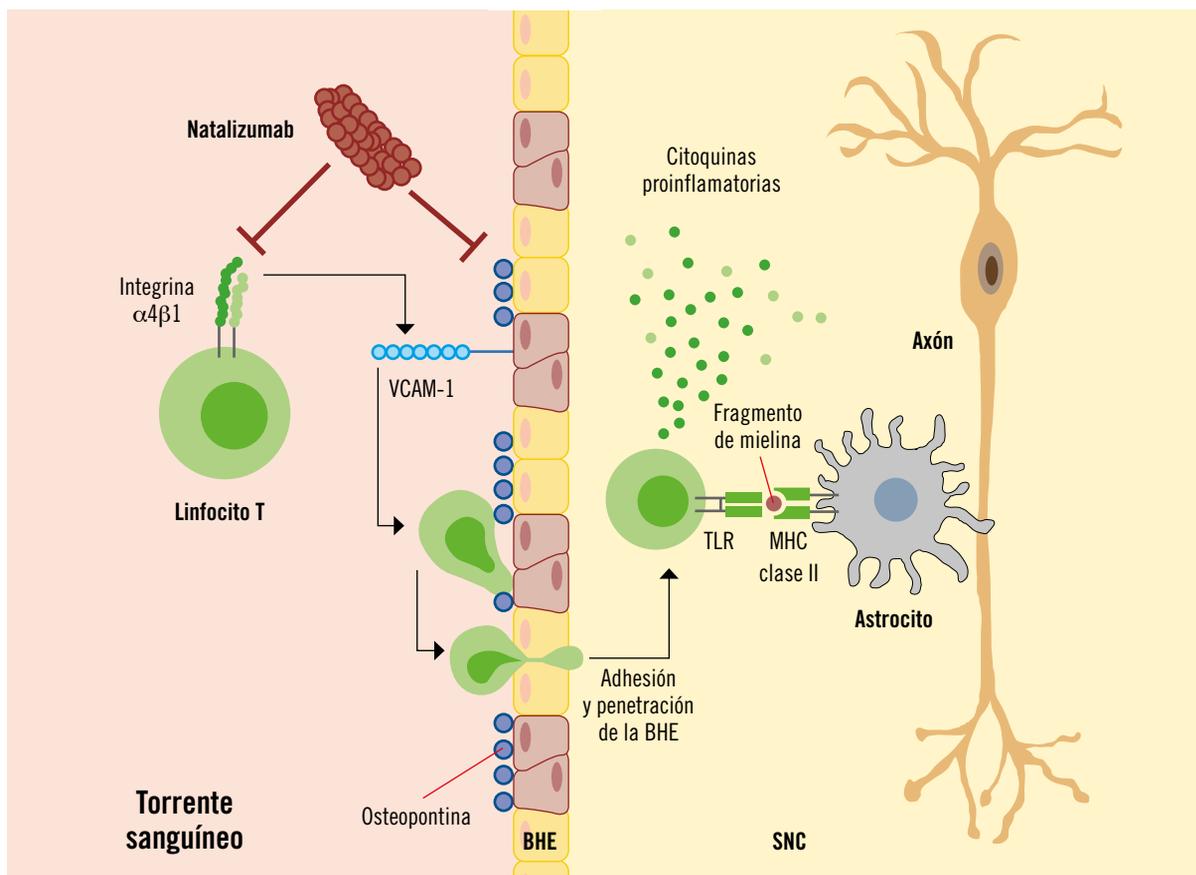


Figura 1. Mecanismo de acción de natalizumab (creado con BioRender.com). BHE: barrera hematoencefálica; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; SNC: sistema nervioso central; TLR: receptor de tipo Toll; VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares

Food and Drug Administration (FDA) aprobó de manera acelerada su uso en la EMRR. Sin embargo, 2 casos del SENTINEL sufrieron leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), lo que supuso su retirada del mercado. En 2006, tras evaluar el beneficio-riesgo de NTZ, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos decidieron autorizarlo de nuevo, marcándolo con el triángulo negro de seguimiento adicional y obligando a comunicar su uso en el programa de distribución restringida TOUCH®, creado para monitorizar los efectos adversos de los pacientes tratados con este mAb³⁰.

Por lo que respecta a la actividad de la enfermedad, el objetivo terapéutico es alcanzar el estado NEDA (*no evidence of disease activity*), que representa el estándar más estricto de eficacia terapéutica y sugiere una remisión completa de la enfermedad³⁸. Dicho estado se alcanza cuando no hay actividad clínica (ausencia

de brotes y de progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS) ni radiológica (sin lesiones Gd+ o lesiones activas en T2). En un análisis *post hoc* del estudio AFFIRM, los pacientes tratados con NTZ eran significativamente más propensos a lograr el estado NEDA que los tratados con placebo³⁹.

El mayor problema de seguridad que comporta la terapia con NTZ, como ya se ha comentado, es el riesgo de aparición de LMP, que es una alteración desmielinizante causada por la infección oportunista del virus John Cunningham (VJC). Aparece en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo con una función deteriorada de los linfocitos T CD4+. Periódicamente, el laboratorio titular de la autorización de comercialización de NTZ evalúa la incidencia de casos de LMP en pacientes tratados con NTZ. La estimación más reciente, de diciembre de 2017, alcanzó los 4,19 casos por 1.000 pacientes

(IC del 95%: 3,89-4,49)^{40,41}. Existen tres factores condicionantes del riesgo de aparición de LMP asociada a NTZ: el uso de inmunosupresores previo al tratamiento con NTZ, la duración de la terapia y la presencia de anticuerpos contra el VJC en plasma⁴². De hecho, desde 2014 se emplea el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) como herramienta para evaluar el riesgo de desarrollar LMP. Se considera que los pacientes que presentan anticuerpos anti-VJC positivos, han sido tratados con NTZ durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo, o aquellos que no habiendo recibido inmunosupresores tienen un índice de anticuerpos anti-VJC >1,5, presentan un mayor riesgo de desarrollar LMP^{43,44}.

Farmacocinética de natalizumab

Los estudios pivotaes de NTZ^{36,37} fijaron la dosis intravenosa del fármaco en 300 mg cada 4 semanas, tras los resultados obtenidos de los ensayos en fases I y II. Una única dosis de NTZ produce en el 90% de los pacientes la máxima capacidad de saturación de VLA-4, definida como >80% de ocupación^{35,36,45-47}, y la posología aprobada asegura que los niveles plasmáticos de NTZ sean detectables a los 6 meses de haber interrumpido o finalizado el tratamiento^{45,48}. La ocupación y la expresión de VLA-4 sobre la superficie leucocitaria^{45,49} se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de NTZ. A pesar de la gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas predosis (C_{\min}) de NTZ, más del 90% de los pacientes⁵⁰ alcanzan una C_{\min} por encima de 10 $\mu\text{g/mL}$ ^{28,45,50,51}. De hecho, la C_{\min} media está entre 25 y 35 $\mu\text{g/mL}$, lo que implicaría que la mayoría de los pacientes reciben la siguiente dosis de NTZ cuando sus C_{\min} siguen siendo elevadas. Por consiguiente, se podría plantear que estos pacientes podrían beneficiarse de un ajuste posológico, ya sea reduciendo la dosis o aumentando el intervalo de administración.

La ocupación de VLA-4 se relaciona de manera inversamente proporcional con la actividad de la enfermedad (es decir, que conforme se desaturan las VLA-4, la actividad de la EM reaparece), lo cual es evidente con una tasa de ocupación del receptor del 20-40%^{47,48,52,53}, hecho que se produce con C_{\min} de NTZ inferiores a 1-2,5 $\mu\text{g/mL}$ ^{46,54}.

Al igual que ocurre bajo la exposición a otros mAb, NTZ también induce la formación de anticuerpos anti-NTZ (ATN)^{36,37} que actúan contra el dominio α -4, evitando así que NTZ se pueda unir. La incidencia de aparición de ATN está en torno al 6%⁵⁵. Los ATN fomentan el aclaramiento de NTZ y evitan su unión a VLA-4, mermando así su eficacia.

En consecuencia, conocer la relación farmacocinética-farmacodinámica (PK-PD) e identificar las covariables que influyen en ella podría ayudar a relacionar la exposición de NTZ con la eficacia y la seguridad, y mediante el uso de un modelo cuantitativo se podría explorar la posible optimización de la dosis. En este sentido, Muralidharan et al.⁵⁴ condujeron en 2017 un análisis PK-PD poblacional para caracterizar la PK de NTZ, describir su PK-PD y cuantificar en qué grado las distintas covariables influían en la ocupación de α -4. Para ello elaboraron un modelo PK-PD poblacional bicompartimental, con una eliminación que combinaba el primer orden y el orden de cinética saturable de Michaelis-Menten. De todas las variables analizadas (edad, peso, sexo, raza y ATN), solo el peso influía de manera significativa y directamente proporcional en el aclaramiento y el volumen de distribución del fármaco. El peso corporal también influyó en la variabilidad interindividual de la exposición a NTZ, al igual que han comunicado otros grupos de investigación^{51,56,57}. Sin embargo, se cree que esta variabilidad podría explicarse también por otros factores que aún no han sido estudiados.

Una propuesta para reducir el riesgo de aparición de LMP es aumentar el intervalo de dosificación de NTZ de 4 a 5-8 semanas (opción EID [*extended interval dosing*]). La extensión de la frecuencia de dosificación también se ha planteado como opción para individualizar la posología de los pacientes asesorados por factores PK y PD. Puñet-Ortiz et al.⁵³ monitorizaron la expresión y la ocupación de VLA-4 en función de la pauta estándar (SID) o una pauta EID. Con la opción EID, la expresión y la ocupación de VLA-4 se redujeron, aunque los resultados clínicos en cuanto a eficacia no solo no empeoraron, sino que además parecieron mejorar. Foley et al.⁵¹ corroboraron dichos resultados en su estudio de 2019, en el que evaluaban parámetros PK-PD de NTZ para una pauta SID y una EID. Obser-

varon que la extensión de la dosis en comparación con SID reducía la C_{\min} de NTZ (media de 18,2 frente a 35,7 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; $p < 0,001$), así como la saturación de VLA-4, pero la expresión del receptor aumentaba. El hecho de que existan más VLA-4 abiertos puede inducir un mayor tráfico de linfocitos T CD4+ al interior del SNC, regulando así la inmunidad frente al VJC y disminuyendo el riesgo de LMP. Tres estudios han mostrado una eficacia comparable entre las opciones EID y SID⁵⁸⁻⁶⁰. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico⁶¹ en el que se monitorizaban los niveles séricos de NTZ de 61 pacientes, y aquellos con una $C_{\min} \geq 15 \mu\text{g/mL}$ eran desintensificados a un régimen EID con el objetivo de mantener una C_{\min} de 10 $\mu\text{g/mL}$. El 85% de los pacientes cambiaron a una pauta EID (cada 5-7 semanas) manteniendo el estado NEDA. Cabe destacar que hasta dos tercios de los pacientes tratados con NTZ describieron un aumento de los síntomas al final de la dosis (conocido como efecto *wearing-off*)⁶²; sin embargo, este fenómeno no se correlaciona con las concentraciones séricas de NTZ ni con la ocupación de VLA-4, y es más frecuente con regímenes SID que EID⁶³. Ryerson et al.⁶⁴ también mostraron que el régimen EID (≤ 10 dosis/año o bien ≤ 15 infusiones en 18 meses) se asoció de manera significativa a un menor riesgo de desarrollar LMP. Actualmente se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos, el estudio NEXT-MS (NCT03689972) y el estudio NOVA (NCT04580381), en los que se evalúa la efectividad de una pauta EID para la terapia con NTZ.

Conclusiones

De los diferentes estudios publicados y en curso, se concluye que las C_{\min} medias de los pacientes tratados con NTZ están muy por encima de la concentración objetivo. La elección de intervalos extendidos de dosis se está empleando como alternativa a la pauta estándar de 300 mg cada 4 semanas, no solo con la intención de minimizar el riesgo de aparición de LMP sino también con la idea de conseguir una medicina de precisión, de forma que, siendo asesorados por los niveles plasmáticos suficientes de fármaco y biomarcadores, se pueda individualizar la frecuencia de administración de NTZ asegurando la eficacia terapéutica. ■

Bibliografía

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020; 26(14): 1.816-1.821.
- Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e48078.
- Harbo HF, Gold R, Tintora M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013; 6(4): 237-248.
- Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(3): 269-285.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-286.
- McKay KA, Kwan V, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2017; 61: 189-212.
- Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017; 19(1): 1-10.
- Ntranos A, Lublin F. Diagnostic criteria, classification and treatment goals in multiple sclerosis: the chronicles of time and space. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(10).
- Mackay RP, Myrianthopoulos NC. Multiple sclerosis in twins and their relatives. *Arch Neurol*. 1966; 15(5): 449-462.
- Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*. 1988; 29(3): 533-541.
- Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(22): 12.877-12.882.
- De Silvestri A, Capittini C, Mallucci G, Bergamaschi R, Rebuffi C, Pasi A, et al. The involvement of HLA class II alleles in multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Dis Markers*. 2019 [DOI: 10.1155/2019/1409069].
- Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(3): 219-225.
- Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(10): 1.097-1.109.
- Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 13-25.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008; 9(7): 516-526.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83(11): 1.022-1.024.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 169-180.
- Pérez-Carmona N, Giménez-Martínez J, Borrego-Honrubia C, Sempere AP. Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 33: 78-81.

20. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11): 1.193-1.200.
21. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology*. 2010; 74(23): 1.905-1.910.
22. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 27-40.
23. Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Translational Autoimmunity*. 2020; 3: 100039.
24. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013; 333(1-2): 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.010>
25. Baranzini SE, Hauser SL. Large-scale gene-expression studies and the challenge of multiple sclerosis. *Genome Biol*. 2002; 3(10): 1-5.
26. Geginat J, Paroni M, Pagani M, Galimberti D, De Francesco R, Scarpini E, et al. The enigmatic role of viruses in multiple sclerosis: molecular mimicry or disturbed immune surveillance? *Trends Immunol*. 2017; 38(7): 498-512.
27. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: α 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(4): 571-580.
28. Stüve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri[®]) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev*. 2007; 13(1): 79-95.
29. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting α 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2007; 5(1): 16-22.
30. Yaldizli O, Putzki N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2(2): 115-128.
31. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29(11): 558-565.
32. Cuevas-García C. Multiple sclerosis: current immunological aspects. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(1): 76-86.
33. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 280-291.
34. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 307-316.
35. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003; 348(1): 15-23.
36. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899-910.
37. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 911-923.
38. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2): 152-158.
39. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Chitnis T, Weiner HL. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 254-260.
40. Planas R, Martin R, Sospedra M. Long-term safety and efficacy of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: impact on quality of life. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014; 5: 25-33.
41. Kartau M, Sipilä JOT, Auvinen E, Palomäki M, Verkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019; 9: 109-121.
42. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(20): 1.870-1.880.
43. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014; 76(6): 802-812.
44. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Natalizumab (TYSABRI[®]): actualización de las medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Biogen Int. Marzo de 2016.
45. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, Mikol D, Evans K, Subramanyam M, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology*. 2017; 89(15): 1.584-1.593.
46. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009; 72(5): 402-409.
47. Svenningsson A, Sundstrom P, Salzer J, Vagberg M. MS disease activity in restore: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014; 83(22): 2.099-2.100.
48. Derfuss T, Kovarik JM, Kappos L, Savelieva M, Chhabra R, Thakur A, et al. α 4-integrin receptor desaturation and disease activity return after natalizumab cessation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4(5): e388.
49. Sehr T, Proschmann U, Thomas K, Marggraf M, Straube E, Reichmann H, et al. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab treatment for patients with multiple sclerosis, obtained from clinical and in vitro studies. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 164.
50. Van Kempen ZLE, Leurs CE, Witte BI, De Vries A, Wattjes MP, Rispens T, et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Multiple Sclerosis J*. 2018; 24(6): 805-810.
51. Foley JF, Goelz S, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 31: 65-71.
52. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015; 85(1): 29-39.
53. Puñet-Ortiz J, Hervás-García JV, Teniente-Serra A, Cano-Organza A, Mansilla MJ, Quirant-Sánchez B, et al. Monitoring CD49d receptor occupancy: a method to optimize and personalize natalizumab therapy in multiple sclerosis patients. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(2): 327-333.
54. Muralidharan KK, Kuesters G, Plavina T, Subramanyam M, Mikol DD, Gopal S, et al. Population pharmacokinetics and target engagement of natalizumab in patients with multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(8): 1.017-1.030.

55. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007; 69: 1.391-1.403.
56. Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight-based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015; 262(3): 781-782.
57. Loonstra FC, Verberk IMW, Wijburg MT, Wattjes MP, Teunissen CE, Van Oosten BW, et al. Serum neurofilaments as candidate biomarkers of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2019; 86(2): 322-324.
58. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7(5): 227-231.
59. Ryerson LZ, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(8): 885-889.
60. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi N EI, Tamim H, Nicolas J, Khoury SJ, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 24: 113-116.
61. Van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, Kalkers NF, Mostert JP, Lissenberg-Witte BI, et al. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: a prospective multicenter trial. *Neurology*. 2020; 95(6): e745-754.
62. Ratchford JN, Brock-Simmons R, Augsburg A, Steele SU, Mohn K, Rhone M, et al. Multiple sclerosis symptom recrudescence at the end of the natalizumab dosing cycle. *Int J MS Care*. 2014; 16(2): 92-98.
63. Van Kempen ZLE, Doesburg D, Dekker I, Lissenberg-Witte BI, De Vries A, Claessen IA, et al. The natalizumab wearing-off effect: end of natalizumab cycle, recurrence of MS symptoms. *Neurology*. 2019; 93(17): e1.579-1.586.
64. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019; 93(15): e1.452-1.462.

Efectos moduladores de la microbiota intestinal en el sistema nervioso central: papel del intestino en la salud y la enfermedad neuropsiquiátrica

M. Longoni Merino

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

RESUMEN

La relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central es algo conocido desde hace tiempo. Cada vez se publican más trabajos sobre la participación de la microbiota y sus metabolitos en la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas, síndrome del intestino irritable, autismo, esquizofrenia y depresión. Esta relación, conocida como eje microbiota-intestino-cerebro, implica a varias rutas aferentes y eferentes, así como al nervio vago y al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, e interactúa a través de los sistemas inmunitario, neuroendocrino y neuronal. La microbiota tiene influencia en nuestro cerebro e intestino a través de la secreción de sustancias neuroactivas (serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico), y también puede alterar el funcionamiento cerebral de forma indirecta a través de cambios en el estado inflamatorio e inmune, produciendo citoquinas proinflamatorias. La disbiosis o desequilibrio de la microbiota normal en el tracto intestinal puede llevar a ciertos trastornos mentales, como depresión y ansiedad.

Palabras clave: Microbiota intestinal, enfermedad, eje microbiota-intestino-cerebro, disbiosis.

ABSTRACT

The relationship between the gut microbiota and the central nervous system has been known for a long time. Every time more papers are published on the participation of the microbiota and its metabolites in the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases, irritable bowel syndrome, autism, schizophrenia and depression. Known as the microbiota-gut-brain axis, this relationship involves various afferent and efferent pathways, as well as the vagus nerve and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and interacts through the immune, neuroendocrine, and neuronal systems. Our microbiota influences our brain and intestine through the secretion of neuroactive substances, such as serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid, and can also alter brain function indirectly through changes in the inflammatory state and immune, producing proinflammatory cytokines. Dysbiosis or imbalance of the normal microbiota in the intestinal tract can lead to certain mental disorders, such as depression and anxiety.

Keywords: Gut microbiota, disease, microbiota-gut-brain axis, dysbiosis.

El microbioma humano es el conjunto de genes de los microorganismos presentes en el organismo. Estos microorganismos se denominan microbiota, de la que

forman parte las bacterias, los virus y los hongos del tracto gastrointestinal (TGI), la nasofaringe, la piel, la vagina, etc.

En el intestino, la microbiota del colon y recto se caracteriza por ser la más numerosa y diversa: constituye hasta 1-2 kg de nuestro peso corporal y contiene más de mil especies diferentes¹. Todas ellas determinan la diversidad y características de la microbiota

Correspondencia:

M. Longoni Merino. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Pl. del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa (Barcelona).

Correo electrónico: mlongoni@mutuaterrassa.es

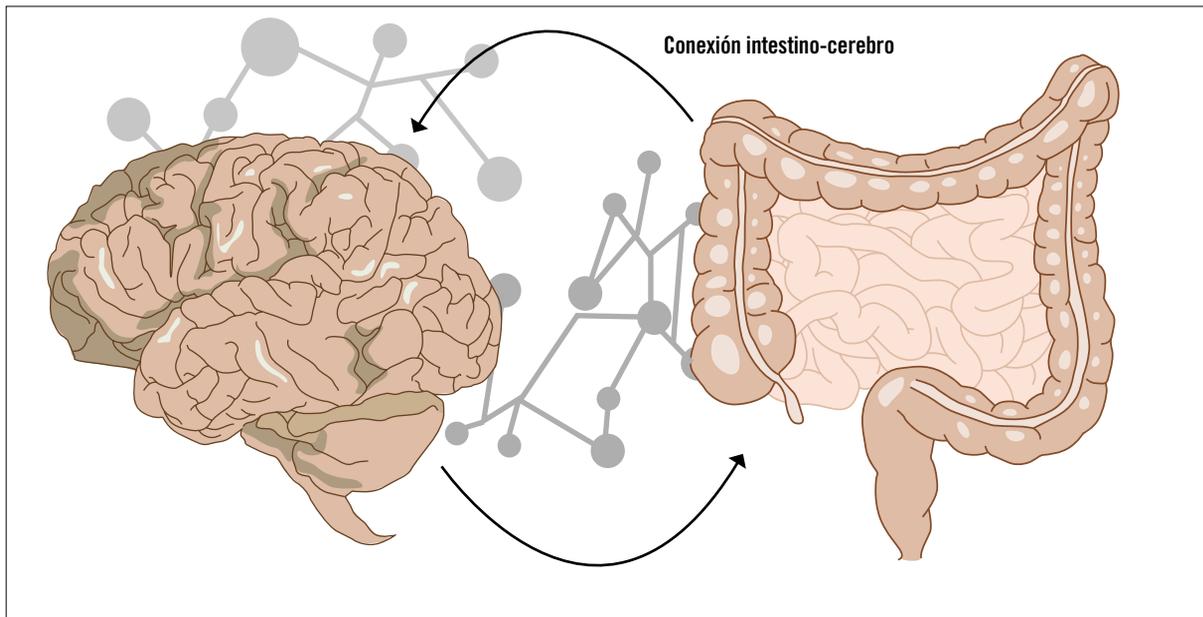


Figura 1. Eje intestino-cerebro

personal. El TGI es un reservorio de una amplia diversidad de bacterias y cada vez se conoce más la multiplicidad de funciones que estos agentes confieren al cuerpo humano en términos de nutrición, metabolismo e inmunidad.

Las principales bacterias del TGI pertenecen a 5 grandes familias: *Firmicutes* (grampositivas), *Bacteroidetes* (gramnegativas), *Actinobacteria* (grampositivas), *Proteobacteria* (gramnegativas) y *Fusobacteria* (gramnegativas). A pesar de que el intestino es estéril en el momento del nacimiento, este órgano se coloniza completamente durante el primer año de vida y continúa modulándose y estabilizándose a lo largo de la vida. La composición de la microbiota intestinal depende no solo de factores endógenos (genéticos), sino también de diversos factores exógenos (ambientales), como la dieta y los estilos de vida².

La microbiota intestinal comprende una comunidad compleja de microorganismos activos que tienen una fuerte influencia en una amplia gama de procesos fisiológicos: desarrollo del sistema nervioso e inmunitario, metabolismo de los alimentos, células de crecimiento y diferenciación, y estado de ánimo y comportamiento. La composición de la microbiota intestinal es única para cada individuo y, por tanto, no

es posible determinar qué define una microbiota saludable.

Los datos de estudios experimentales sugieren una interacción compleja y bidireccional entre el TGI y el sistema nervioso central (SNC), llamado eje intestino-cerebro. En la patogenia de muchos síntomas funcionales del intestino, como el síndrome del colon irritable, se ha implicado la dirección de cerebro a intestino. En cambio, la dirección de intestino a cerebro se ha implicado en procesos mentales³ (figura 1).

Los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden llevar a un estado denominado «disbiosis» cuando la comunidad bacteriana comensal o beneficiosa se daña, causando un aumento de la permeabilidad intestinal, producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, y síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y sus respectivos precursores³. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea. En consecuencia, se genera una posible afectación en los procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación, lo que originaría alteraciones del neurodesarrollo⁴ (figura 2).

El aumento de la permeabilidad intestinal puede llevar a la translocación de la microbiota intestinal o de

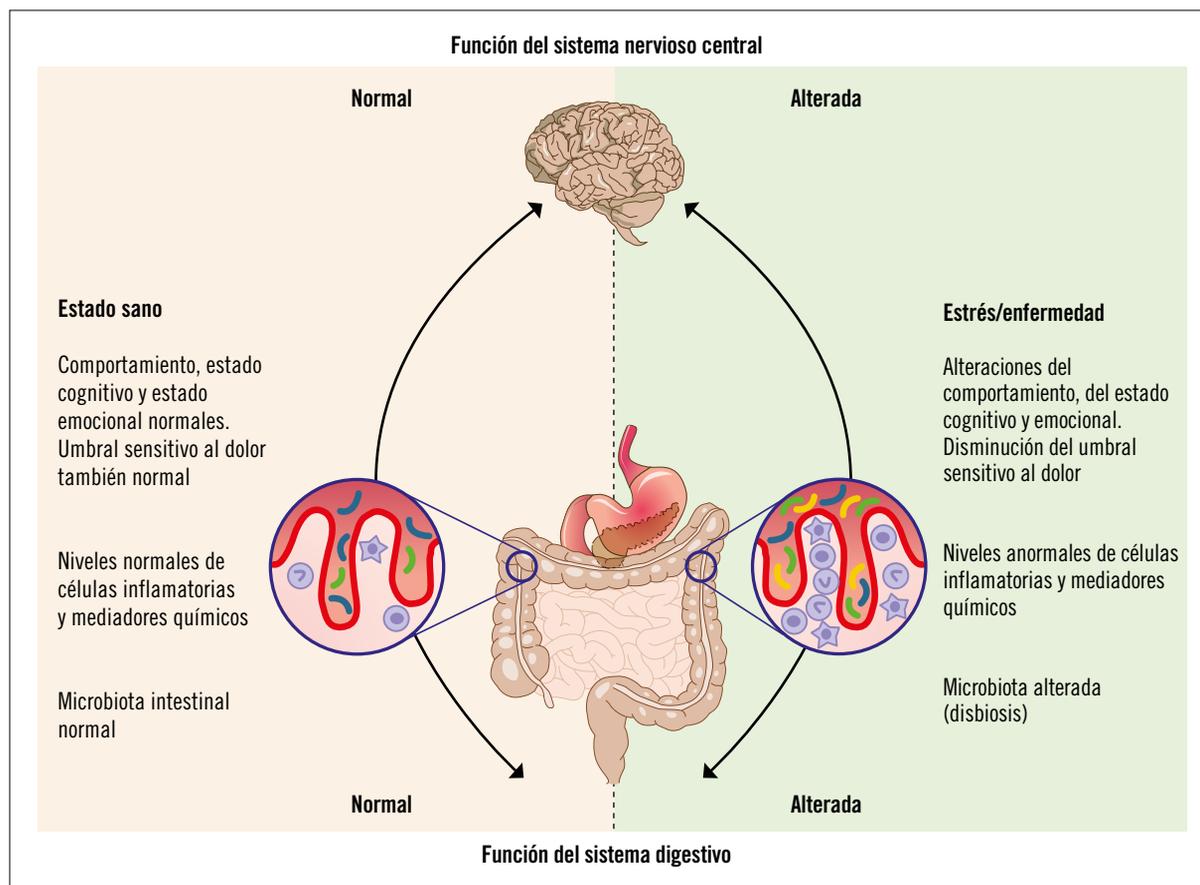


Figura 2. Función del sistema nervioso central y del sistema digestivo en la salud y en situación de estrés-enfermedad

productos metabólicos, como los lipopolisacáridos (LPS)^{5,6}.

La microbiota o sus productos activan infinidad de factores en las capas profundas del intestino. La permeabilidad intestinal es el factor más importante en el inicio de las interacciones de los microbios con el resto del organismo.

La barrera intestinal consiste en múltiples capas, que incluyen la flora intestinal y una capa externa de moco, una capa epitelial y una lámina propia. El moco es secretado por las células caliciformes y actúa como un mecanismo de protección de las capas que contienen enzimas digestivas y bacterianas y anticuerpos, hidratando la capa epitelial y ayudando a su regeneración. La capa epitelial tiene un papel importante en la absorción de nutrientes, y también sirve como barrera física debido a la estrecha conexión entre las células. Las células enteroendocrinas se distribuyen a través

de la capa epitelial. Esta capa, junto con la lámina propia, es huésped del depósito más grande de células inmunes en el organismo, lo que se conoce como células inmunes asociadas a la mucosa. Mayoritariamente son linfocitos CD8, mientras que en la lámina propia son macrófagos, células plasmáticas, células que presentan antígenos y mastocitos, junto con linfocitos⁷⁻⁹ (figura 3).

La exposición de las células epiteliales, o células de la mucosa intestinal, a productos bacterianos o metabólicos puede conducir a la activación de una respuesta inmunitaria y a la producción de citoquinas proinflamatorias. Los productos metabólicos pueden afectar directamente a la función de las neuronas entéricas, espinal-sensoriales y al nervio vago por activación de receptores *Toll-like* (TLR), familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores son transmembranosos y reconocen patro-

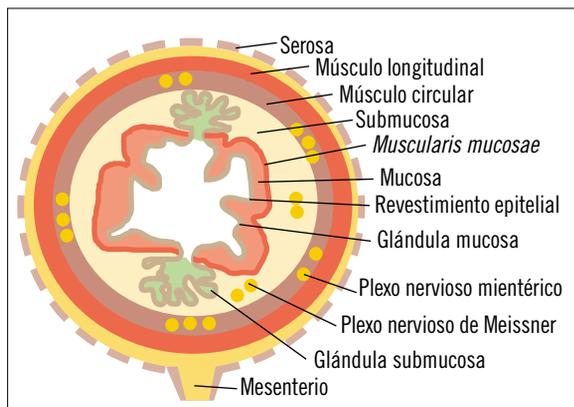


Figura 3. Corte transversal de la pared intestinal

nes moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos; además, estimulan una variedad de respuestas inflamatorias o la translocación y la liberación de péptidos neuroactivos y hormonas¹⁰⁻¹⁴.

Una de las formas en que las bacterias intestinales establecen su relación íntima con su anfitrión es a través de la producción de moléculas biológicamente activas. Las bacterias producen estas moléculas al descomponer los compuestos dietéticos que alcanzan el intestino y/o los compuestos producidos localmente, que son expulsados del intestino.

Los productos de descomposición bacteriana pueden ser desde inmunomoduladores antimicrobianos a compuestos neuroactivos, que tienen una acción local sobre el huésped y pueden alcanzar el torrente sanguíneo para tener un impacto en diferentes partes distantes del cuerpo.

Los neuropéptidos centran actualmente la atención como mediadores potenciales del intercambio de información entre el intestino y las bacterias, y también entre otros tejidos y órganos. Su papel como moduladores de las funciones neuronales e inmunes es bien conocido, y revela una red sorprendentemente compleja a través de la cual ejercen múltiples funciones. Aunque el término «neuropéptido» es comúnmente utilizado en el contexto del SNC, y sistema nervioso entérico (SNE) es otra importante fuente de producción de estos péptidos.

Los neuropéptidos intestinales también podrían ser reguladores clave de la microbiota en el eje intestino-cerebro; por ejemplo, a través de sus receptores ex-

presados en el nervio vago, la principal vía de comunicación entre el intestino y el SNC.

El estrés puede llevar a la activación del eje hipotálamo-pituitaria y a la liberación excesiva del factor liberador de corticotropina (ACTH), hormona polipeptídica producida por la hipófisis y que estimula las cápsulas suprarrenales. Esta hormona con la actividad vagal alterada puede modular la activación local de los mastocitos en la pared intestinal y liberar citoquinas, que provocan un aumento de la permeabilidad intestinal (figura 4).

El TGI es un importante punto de entrada de microbios y, por tanto, el órgano ha desarrollado un complejo mecanismo de defensa para proteger al huésped de enfermedades, como parte del sistema inmunitario innato. Uno de los componentes de esta barrera de defensa son los péptidos antimicrobianos (PAM). En el TGI, los PAM son producidos no solo por el epitelio intestinal, sino también por la microbiota intestinal en la luz¹⁵.

Los metabolitos derivados de bacterias podrían afectar a la expresión de factores neurotróficos derivados del cerebro en el SNC y otras proteínas que son importantes en la cognición, que a su vez afecta al comportamiento del huésped. El cerebro modula las funciones intestinales, incluidas la motilidad, la secreción ácida, la producción de bicarbonatos y mucosidad, y la respuesta inmune a través del sistema nervioso autónomo (SNA), lo que induce respuestas al estrés en el sistema gastrointestinal. El SNA media la modulación de la secreción mucosa, y podría alterar los ambientes que habita la microbiota y afectar profundamente a su composición y estructura. Por tanto, el cerebro y el intestino pueden formar un circuito de retroalimentación mediado por la modulación de la microbiota.

El estrés puede alterar la permeabilidad intestinal y la composición de la microbiota. La interacción entre el estrés y la microbiota intestinal ha demostrado ser bidireccional. Las bacterias intestinales pueden modular la respuesta al estrés y la actividad de la vía de la corticosterona dirigida por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, una clave reguladora del estrés en el SNC^{16,17}.

Se ha demostrado la efectividad de un antibiótico como minociclina en el tratamiento de la depresión.

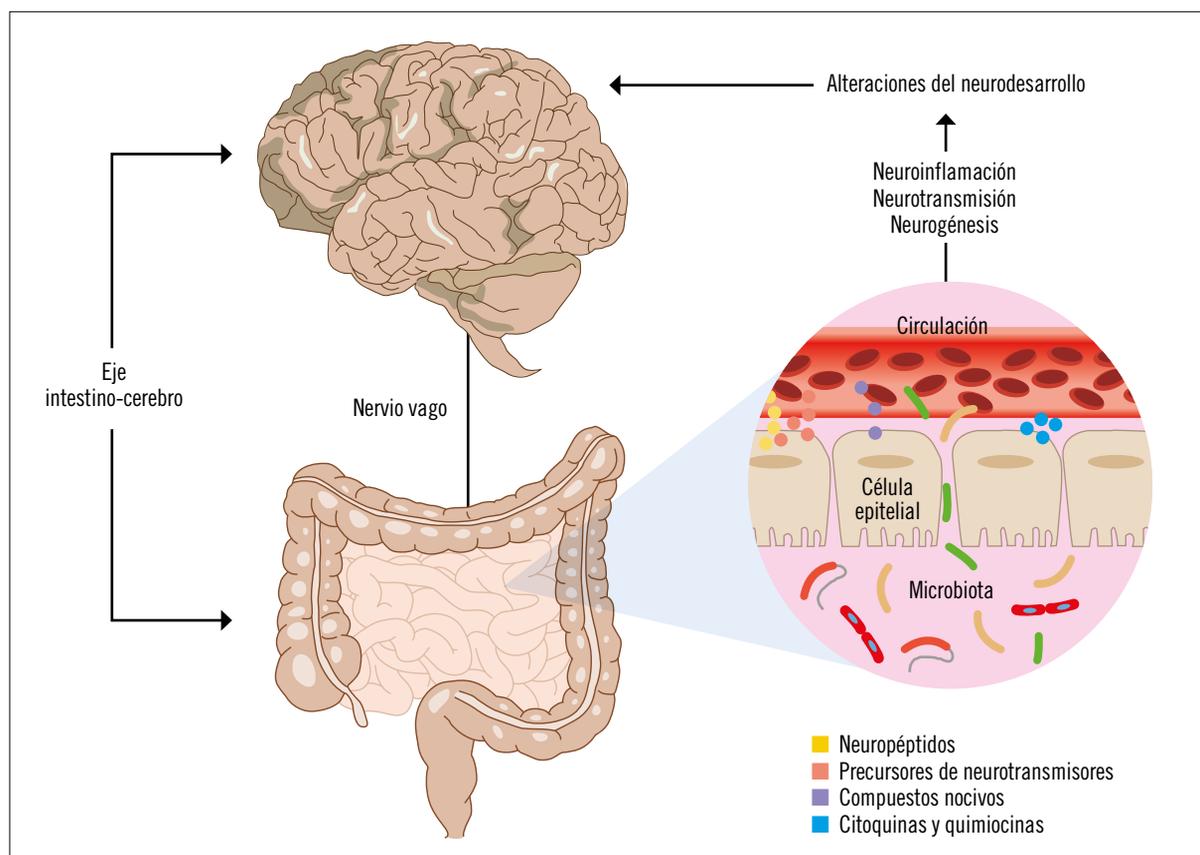


Figura 4. Papel de los neuropéptidos, precursores de transmisores, citoquinas y quimiocinas

Su mecanismo de acción no se conoce, pero produce cambios en la microbiota intestinal^{18,19}.

Las investigaciones están centradas actualmente en la ansiedad/depresión, la esquizofrenia y el autismo. Se ha observado un aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana en pacientes con esquizofrenia. Las causas no se conocen, pero entre ellas se incluyen también la sensibilidad al gluten y la enfermedad celiaca. En pacientes genéticamente susceptibles a la esquizofrenia, ciertas composiciones de la microbiota intestinal pueden conducir a cambios en determinados productos alimenticios, como es el caso del gluten, y a la producción de péptidos neuroactivos, que aumentan la absorción de éstos por la inflamación local y la alteración de las vías dopaminérgica y serotoninérgica.

Los factores ambientales y genéticos pueden contribuir a la inflamación del TGI y afectar a la barrera epi-

telial y endotelial (figura 5, izquierda). Los mismos factores también pueden causar permeabilidad en la barrera hematoencefálica (HE) (punteado en rojo). La pérdida de integridad de la barrera HE puede producir una translocación de péptidos derivados de la comida (puntos azules) y de la microbiota intestinal (puntos amarillos). En los pacientes con enfermedad celiaca, una respuesta autoinmune seguida de la ingestión de gluten de trigo (círculo azul) puede causar la formación de anticuerpos (rojo). Los anticuerpos anti-C1q forman complejos con antígenos, como el gluten, la caseína y los péptidos bacterianos y sus anticuerpos correspondientes. Los CD14 solubles se activan en presencia de LPS del suero y la proteína de unión al LPS (LPB). Los C1q y CD14 solubles son activos en el cerebro, como otras moléculas innatas, el complejo mayor de histocompatibilidad, las citoquinas, las pentraxinas y los TLR. Estos receptores son transmembra-

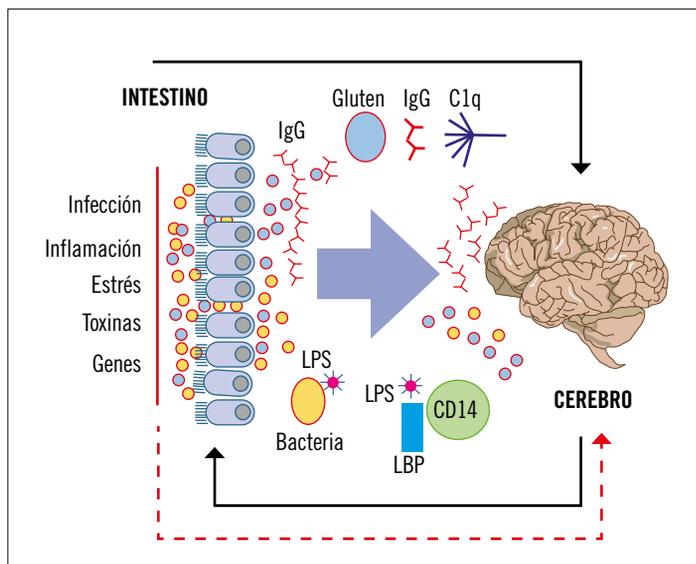


Figura 5. Factores ambientales y genéticos que contribuyen a la inflamación del tracto gastrointestinal

nosos y reconocen patrones moleculares expresados por un amplio número de agentes infecciosos, que estimulan una variedad de respuestas inflamatorias²⁰ (figura 5).

Trastorno bipolar

Se ha propuesto que la activación inmune mediada por el microbioma puede contribuir al inicio del trastorno bipolar²¹. Esta hipótesis parece haberse originado de la observación de que los pacientes con manía bipolar tenían aproximadamente el doble de probabilidades que otros pacientes de haber sido tratados recientemente con antibióticos sistémicos²². Se ha observado que el microbioma de los pacientes bipolares difiere del de los controles sanos, al menos para los que presentan síntomas más graves²³. Un reciente estudio piloto ha demostrado que suplementar con probióticos reduce las tasas de rehospitalización en pacientes dados de alta después de una hospitalización por manía²⁴.

Esquizofrenia

Una evidencia creciente sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en muchos trastornos neuropsiquiátricos. En un análisis de la microbiota en muestras orales de pacientes con esquizofrenia se

observó que ésta estaba compuesta significativamente por más *Lactobacillus* que la de los controles normales.

Según estos estudios, es muy probable que exista una relación entre la composición microbiana y la esquizofrenia. La patogenia de la esquizofrenia no está completamente dilucidada; sin embargo, una disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y la hipoactividad resultante en el receptor N-metil-D-aspartato se han implicado en la patología de la esquizofrenia²⁵.

Los pacientes con esquizofrenia presentan altas tasas de problemas gastrointestinales²⁶. Este hallazgo puede estar relacionado con la posibilidad que sugieren algunos autores de un origen inmunitario de la esquizofrenia y proporciona una base teórica para investigar el microbioma, dado el papel clave que ejerce en el establecimiento y el mantenimiento de la función inmunitaria²⁷.

En un estudio preliminar de pacientes con el primer episodio de psicosis se identificaron diferencias en la composición de la microbiota, incluida la prevalencia reducida de *Lactobacillus* y especies de bifidobacterias en comparación con los controles sanos de la misma edad²⁸. Las diferencias en la microbiota se correlacionaron con la gravedad de los síntomas negativos y el riesgo de remisión a los 12 meses de seguimiento, pero no se correlacionaron con la duración del tratamiento antipsicótico. Otros estudios han identificado diferencias en la composición del microbioma orofaríngeo de individuos diagnosticados con esquizofrenia. Aunque los probióticos se han propuesto como un posible tratamiento complementario para la esquizofrenia, solo un estudio publicado ha examinado la eficacia de este enfoque, y sus autores no encontraron efectos del tratamiento con probióticos respecto a los síntomas positivos o negativos, aunque el probiótico elegido (*Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) disminuyó el riesgo de problemas intestinales graves en un pequeño grupo de pacientes ambulatorios con síntomas de esquizofrenia moderada a severa²⁹.

El microbioma y su diversidad están muy afectados por la dieta. Los factores culturales y el estilo de vida afectan al tipo de dieta y pueden contribuir al riesgo de esquizofrenia (p. ej., el estatus de inmigrante). Los subsaharianos o caribeños que viven en el Reino Unido tienen riesgo de desarrollar esquizofrenia, situación que se ha intentado explicar por el estrés, la discriminación y la exclusión social, y también por bajas concentraciones plasmáticas de vitamina D. La alta prevalencia de esquizofrenia en la población afrocaribeña no se debe a diferencias genéticas, porque la prevalencia en los países de origen no es elevada cuando se compara con valores de la población general en el Reino Unido³⁰⁻³³. Se debe a que el consumo y preparación de cereales en África es diferente a cómo se realiza en los países de Europa y Estados Unidos, en los que se utilizan productos de maíz y trigo. En África la mayor producción de cereales es de maíz, seguido por mijo, arroz y sorgo, y en quinto lugar trigo. En este continente los cereales se preparan normalmente por fermentación para producir gachas de avena, lo que dificulta la digestión del componente externo. Cuando un inmigrante cambia la dieta de cereal fermentado por la dieta occidental de trigo, se expone a una estructura proteica nueva, potencialmente antigénica^{34,35}.

Al comparar el microbioma de niños que viven en centros urbanos de Europa con el de niños de centros rurales de África, observamos que los africanos tienen muchas bacterias de la familia *Bacteroidetes* y pocas bacterias de la familia *Firmicutes*, y presentan especies únicas de los géneros *Prevotella* y *Xylanobacter*. Estos dos géneros contienen un conjunto de genes necesarios para la hidrólisis de la celulosa y el xilano, no necesarios para la dieta urbana³⁶. El procesado diferente de las proteínas de la dieta, por ineficiente, disfuncional o ausencia de peptidasas, puede ser el resultado de la alteración de la microbiota intestinal. Esto da lugar a que ciertos péptidos se transformen en antígenos.

Existen estudios epidemiológicos que asocian claramente la esquizofrenia con los trastornos autoinmunes, como la enfermedad celíaca. En la década de 1980 algunos estudios describían una asociación transversal entre ellas.

Un estudio prospectivo realizado en 2004³⁷, basado en el registro nacional de Dinamarca del diagnóstico

de enfermedad celíaca individual o familiar, eleva el riesgo para el futuro diagnóstico de esquizofrenia en 2,7. Por el contrario, el riesgo para la enfermedad de Crohn o el síndrome del intestino irritable, otras dos enfermedades autoinmunes, no tiene una diferencia significativa. En un estudio realizado en Finlandia (1998)³⁸, la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis y enfermedad de Crohn en pacientes esquizofrénicos, comparados con no psiquiátricos, fue del 3,4 frente al 0,3%.

Al igual que en el trastorno del espectro autista, en la esquizofrenia se observan altas tasas de problemas gastrointestinales³⁹. Este hallazgo puede estar relacionado con la propuesta del posible origen inmune de este trastorno²⁸, y proporciona una base teórica para investigar el microbioma en la esquizofrenia. Un estudio preliminar reciente realizado en pacientes con un primer episodio de psicosis identificó diferencias en la composición de la microbiota, incluida la prevalencia reducida de *Lactobacillus* y especies de bifidobacterias, en comparación con los controles sanos de la misma edad⁴⁰.

Depresión mayor

El microbioma desempeña un papel importante en la depresión mayor⁴¹. En un modelo animal de ratones se ha demostrado que tanto los tratamientos probióticos como los prebióticos reducen el comportamiento depresivo^{42,43}.

Los datos obtenidos en animales no han sido validados en pacientes con depresión. En un estudio no se identificaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes con depresión y el grupo control. En un reciente estudio que examina la composición de la microbiota fecal en 46 pacientes con depresión y 30 individuos sanos control, se han demostrado diferencias significativas al respecto, con un aumento de bacterias de las familias *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* y una disminución de bacterias de la familia *Firmicutes* en pacientes con depresión⁴⁴.

Estos estudios parecen tener un valor traslacional, con varias revisiones sistemáticas que indican que los probióticos mejoran efectivamente el estado de ánimo en los seres humanos. En una de estas revisiones sis-

temáticas se encontró que los beneficios se limitaban a los pacientes con depresión leve-moderada. Varios estudios han encontrado una composición microbiana alterada en pacientes con depresión mayor.

Trastornos de ansiedad

Hay evidencia preclínica para apoyar un vínculo entre la ansiedad y el microbioma⁴⁵. Las ratas libres de gérmenes presentan más un comportamiento similar a la ansiedad, en comparación con los controles colonizados convencionalmente. Los estudios han demostrado que los tratamientos con probióticos y prebióticos pueden reducir los comportamientos similares a la ansiedad en los roedores⁴⁶. Muy pocos estudios han examinado la relación entre la ansiedad y el microbioma en poblaciones clínicas. Un pequeño estudio realizado en una población sudafricana reveló diferencias específicas en el *phylum* en el microbioma entre los pacientes diagnosticados de trastorno de estrés post-traumático y los controles expuestos a traumas⁴⁷. Dos pequeños estudios de intervención muestran que los probióticos reducen la ansiedad autoinformada en individuos sanos y en un grupo que presenta síndrome de fatiga crónica⁴⁸.

Trastornos obsesivo-compulsivos

Si bien no se han llevado a cabo investigaciones directas sobre el microbioma en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), varios investigadores han especulado que puede haber cierta relación⁴⁹. Los factores de aparición de TOC interrumpen el microbioma, incluidos el estrés, el embarazo y el uso de antibióticos⁵⁰.

Hay evidencia preclínica de que el comportamiento similar al TOC en roedores, valorado en un estudio cuyo objetivo era evaluar comportamientos compulsivos y repetitivos (uno de los síntomas centrales del TOC), puede modificarse mediante el tratamiento con antimicrobianos⁵¹.

Conclusiones

Todos estos hallazgos abren la puerta al diseño de nuevos tratamientos. Hace pocos años se acuñó y definió el concepto de «psicobiótico», que es un organismo vivo que cuando se ingiere en cantidades ade-

cuadas produce un beneficio para la salud mental; sería algo así como un probiótico para el cerebro.

Se ha publicado recientemente un artículo en el que se habla de los tratamientos orientados con microbiota, incluido el trasplante de microbiota fecal, tanto para la depresión mayor como para la esquizofrenia⁵².

Asimismo, a finales de abril de 2020 se publicó que diversos investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas habían patentado una bacteria intestinal para tratar la depresión y la ansiedad. Esta bacteria es *Christensenella minuta*, gramnegativa, anaerobia estricta, sin movilidad ni formación de esporas. Este trabajo está dentro del proyecto europeo MyNewGut de investigación del estudio de la microbiota intestinal y su aplicación en la prevención de trastornos vinculados a la alimentación y al comportamiento⁵³. ■

Bibliografía

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacterial cells in the body. *PLoS Biol.* 2016 [DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533].
2. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiol.* 2019; 4: 623-632.
3. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients.* 2019; 11(7): 1.613 [DOI: 10.3390/nu11071613].
4. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22(2): 201-212.
5. Dicksved J, Schreiber O, Willing B, Petersson J, Rang S, Phillipson M, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction. *PLoS One.* 2012; 7(9): e46399.
6. Holzer P, Danzer M, Schicho R, Samberger C, Painsipp E, Lippe IT. Vagal afferent input from the acid-challenged rat stomach to the brainstem: enhancement by interleukin-1β. *Neuroscience.* 2004; 129: 439-445.
7. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(5): 479-497.
8. Gill N, Wlodarska M, Finlay BB. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cell Microbiol.* 2011; 13: 660-669.
9. Ménard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol.* 2010; 3: 247-259.

10. Gárate I, García-Bueno B, Muñoz Madrigal JL, Rubén Caso J, Alou L, Gómez-Lus ML, et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 32-43.
11. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(2): 131-144.
12. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, Eanuela Opizzi E, Ripamonti G, Balsari A, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem*. 2009; 57(11): 1.013-1.023.
13. Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 1.006-1.016.
14. Van Noort JM, Bsibsi M. Toll-like receptors in the CNS: implications for neurodegeneration and repair. *Prog Brain Res*. 2009; 175: 139-148.
15. Aresti Sanz J, El Aidy S. Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacology*. 2019; 236: 1.597-1.609.
16. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008; 8: 274-281.
17. Bastiaan TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making sense of... the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(1): 37-52.
18. Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, Soczynska JK, Custódio CS, Carneiro Cordeiro R, et al. Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(10): 1.521-1.529.
19. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res*. 2012; 235(2): 302-317.
20. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*. 2016; 176(1): 23-35.
21. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. 2017; 62: 46-52.
22. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord*. 2016; 18(5): 404-409.
23. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr*. 2017; 87: 23-29.
24. Dicherson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2018; 20(7): 614-621.
25. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017; 8(59): 100.899-100.907.
26. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep*. 2015; 17(5): 574-590.
27. Belkaid Y, Hand T. Role of microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121-141.
28. Schwarz E, Maukonen J, Hyttiäinen T, Kiesepää T, Orešič M, Sabunciyan S, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018; 192: 398-403.
29. Dickerson FB, Stallings C, Origoni SA, Katsafanas E, Savage CLG, Schweinfurth LAB, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(1): PCC.13m01579.
30. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1): 12-24.
31. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20(2): 111-115.
32. Bhugra D, Hilwing M, Hossein B. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 1996; 169(5): 587-592.
33. Eaton WW, Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 102(407): 38-43.
34. Gaffa T, Jideani IA, Nkama I. Traditional production, consumption and storage of Kunu -a non alcoholic cereal beverage. *Plant Foods Hum Nutr*. 2002; 57(1): 73-81.
35. Vieira-Dalode G, Jespersen L, Hounhouigan J, Moller PL, Nago CM, Jakobsen M. Lactic acid bacteria and yeasts associated with gowé production from sorghum in Bénin. *J Appl Microbiol*. 2007; 103(2): 342-349.
36. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(33): 14.691-14.696.
37. Eaton WW, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ*. 2004; 328(7437): 438-439.
38. Makikyro T, Karvonen JT, Hakko H, Nieminen P, Joukamaa M, Isohanni M, et al. Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28-year follow-up of the northern Finland general population birth cohort. *Public Health*. 1998; 112(4): 221-228.
39. Van Kesteren CF, Gremmels H, De Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(3): e1075.
40. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36: 305-312.
41. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(6): 786-796.
42. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry*. 2017; 82(7): 472-487.
43. Pirbaglou M, Katz J, De Sousa RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and

- depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2016; 36: 889-898.
44. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 186-194.
 45. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, Lowry CA, Seedat S, Hemmings SMJ. The gut microbiome and mental health: implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS.* 2018; 22: 90-107.
 46. Hemmings SMJ, Malan-Müller S, Van del Heuvel LL, Demmitt BA, Stanislawski MA, Smith DG, et al. The microbiome in posttraumatic stress disorder and trauma-exposed controls: an exploratory study. *Psychosom Med.* 2017; 79(8): 936-946.
 47. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105(5): 755-764.
 48. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009; 1(1): 6.
 49. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Van Ameringen M. What's bugging the gut in OCD? A review of the gut microbiome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2016; 33: 171-178.
 50. Rees JC. Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation. *Med Hypotheses.* 2014; 82: 163-166.
 51. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 1.615-1.627.
 52. Fond GB, Lagier JC, Honore S, Lancon C, Korchia T, De Verville PLS, et al. Microbiota-orientated treatments for major depression and schizophrenia. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1.024-1.036.
 53. Morotomi M, Nagai F, Watanabe Y. Description of *Christensenella minuta* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces, which forms a distinct branch in the order Clostridiales, and proposal of Christensenellaceae fam. nov. *Int J Syst Evolution Microbiol.* 2012; 62: 144-149.

Manejo hemostático complejo en paciente con hemofilia adquirida

O. Benítez Hidalgo^{1,2}, M.F. Martínez García^{1,2}, J.C. Juárez Giménez³, M. Suito Alcántara^{1,2}, M. Gironella Mesa^{1,2}, F. Bosch Albareda^{1,2}

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Experimental Hematology. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Vall d'Hebron. Barcelona Hospital Campus. Barcelona. ²Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La hemofilia A adquirida (AHA) es una entidad clínica rara, de origen autoinmune, mediada por autoanticuerpos circulantes que inhiben la actividad del factor VIII (FVIII). Las manifestaciones hemorrágicas aparecen de forma aguda en pacientes sin historia previa de hemorragia.

El tratamiento hemostático en la actualidad está basado en el uso de agentes *bypass* de tipo factor VII activado recombinante o concentrados de complejo protrombínico activado, que han demostrado altas tasas de eficacia en las series y registros publicados. Gracias a la disponibilidad de estos agentes, la mortalidad precoz de esta entidad ha disminuido en los últimos años.

En pacientes con hemorragias resistentes al tratamiento hemostático se tendrán que descartar otras causas que justifiquen la clínica. Así, se presenta un caso clínico de un paciente diagnosticado de AHA cuyo cuadro hemorrágico se trató con agentes *bypass*, a los que respondió adecuadamente tras la corrección de sus niveles de fibrinógeno y factor XIII mediante la administración de los correspondientes hemoderivados.

Palabras clave: Hemofilia A adquirida, factor VII activado recombinante, complejo protrombínico activado, factor XIII.

ABSTRACT

Complex haemostatic management in a patient with acquired haemophilia

Acquired haemophilia A (AHA) is a rare clinical disease of autoimmune origin brought about by circulating autoantibodies that inhibit FVIII activity. Acute-onset haemorrhagic manifestations present in patients with no previous history of haemorrhage.

Haemostatic treatment is currently based on the use of recombinant activated factor VII bypass agents (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrates (CCPa), which have been demonstrated to have high efficacy rates in published trials and registries. Thanks to the availability of these agents, early mortality due to this disease has decreased in recent years.

In patients with refractory bleeding requiring haemostatic treatment, other causes that can explain the clinical picture must first be ruled out. As such, we are presenting a clinical case of a male patient diagnosed with AHA, whose haemorrhagic condition was treated using bypass agents, and who responded well following correction of his fibrinogen and factor XIII levels by administering the corresponding blood products.

Keywords: Acquired haemophilia A, recombinant activated factor VII, activated prothrombin complex concentrate, factor XIII.

Introducción

La hemofilia A adquirida (AHA) es una entidad de origen autoinmune, mediada por autoanticuerpos circulantes, habitualmente policlonales, de subclase IgG4, que inhiben la actividad del factor VIII (FVIII) de la

coagulación^{1,2}. Estos autoanticuerpos realizan su acción inhibitoria impidiendo la unión del FVIII a otros factores de la coagulación, FvW, proteína C activada y fosfolípidos de membrana³. Esta patología está considerada como una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 1-3 casos/millón de habitantes/año³.

La edad de aparición tiene una distribución bifásica: existe un pico de incidencia en mujeres jóvenes de entre 20 y 30 años en el periodo posparto o en presencia

Correspondencia:

O. Benítez Hidalgo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: obenitez@vhebron.net

de colagenopatías, y otro pico en pacientes de entre 68 y 80 años, sin diferencia de sexos⁴.

En la mitad de los casos no existen una enfermedad asociada ni una causa atribuible, por lo que se consideran idiopáticos⁴.

Las manifestaciones hemorrágicas aparecen de forma aguda, espontánea o traumática, en pacientes sin historia hemorrágica previa, ocasionando sangrados de predominio mucocutáneo⁵. En ocasiones pueden generar cuadros hemorrágicos severos e incluso fatales.

El tratamiento consiste, en primer lugar, en detener la hemorragia, y posteriormente en inhibir la síntesis del anticuerpo y controlar el trastorno de base, si existe. Para erradicar el anticuerpo se utilizan inmunosupresores, entre los cuales los más empleados son los corticoides, ciclofosfamida y rituximab⁶. En cuanto al tratamiento hemostático, tradicionalmente se administran agentes *bypass* de tipo factor VII activado recombinante (rFVIIa, eptacog alfa activado) y concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa), por vía intravenosa, o FVIII porcino recombinante. Este último no está disponible en nuestro país por el momento⁴.

Los niveles de FVIII y/o el título de inhibidor no se relacionan con el número ni con la gravedad de las hemorragias⁷. La estimación de la intensidad y la duración del tratamiento hemostático dependerán de su localización y cuantía, así como de las comorbilidades del paciente³. La mayoría de los pacientes con AHA tienen una edad avanzada y presentan numerosos factores de riesgo cardiovascular asociados, por lo que hay que estar alerta ante las posibles complicaciones trombóticas que se deriven del uso del tratamiento hemostático.

Las dosis estándar de rFVIIa son de 90 µg/kg/2 h hasta el control del sangrado, a partir de lo cual se incrementarán los intervalos de administración para prevenir recurrencias, hasta lograr su suspensión. El uso de megadosis de 270 µg/kg debe valorarse cuidadosamente sobre la base del riesgo tromboembólico y cardiovascular del paciente⁸.

Las dosis de CCPa son de 50-100 U/kg/8-12 h, con un máximo de 200 U/kg/día hasta el control del sangrado, reduciendo el número de dosis en el mismo sentido que se ha indicado en el uso del rFVIIa⁹.

En la publicación del proyecto European Acquired Hemophilia Registry (EACH2)⁷, tras el análisis de la respuesta al tratamiento hemostático, la eficacia de los agentes *bypass* es del 93%. No se han encontrado diferencias entre rFVIIa y CCPa en las dosis estándar (*odds ratio* [OR]= 1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,24-4,18)⁷.

Cabe destacar que la disponibilidad de estos agentes hemostáticos eficaces en el tratamiento ha favorecido la disminución de la mortalidad precoz por esta entidad, relacionada habitualmente con las causas hemorrágicas¹⁰. Aun así, la morbimortalidad de la AHA continúa siendo uno de los mayores problemas en esta patología, que oscila entre el 9 y el 33% según los diferentes estudios.

Descripción del caso

Varón de 76 años de edad que presenta como antecedentes médicos de interés hipertensión arterial esencial en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueo AV de tercer grado, por el que es portador de marcapasos VVIR.

En octubre de 2020, el paciente fue trasladado a nuestro centro debido a un hematoma del ileopsoas izquierdo y sospecha de AHA, que se confirmó al ingreso (FVIII <1 UI/mL; anti-FVIII 9,3 BU/mL). Se inició tratamiento hemostático con CCPa a 50 U/kg/8 h, junto con tratamiento erradicador del inhibidor del FVIII (metilprednisolona 250 mg en bolos intravenosos cada 24 horas durante 3 días, y posteriormente prednisona 40 mg/día por vía oral asociada a tacrolímús por vía oral 5 mg/12 h).

Como parte del estudio de extensión, se realizó una endoscopia digestiva con toma de biopsia de pólipo en el colon. A las 24 horas tras la polipectomía, el paciente comenzó un sangrado digestivo bajo con repercusión hemodinámica, que precisó una transfusión de hemoderivados. En este contexto, se intensificó la pauta de tratamiento hemostático con CCPa a 50 U/kg/6 h y el paciente fue revalorado con una nueva prueba de imagen, que no identificó un punto de sangrado susceptible de embolización.

A pesar de intensificar el tratamiento con CCPa, no se logró la respuesta hemostática, por lo que se decidió suspenderlo e iniciar tratamiento con rFVIIa a dosis de

90 µg/kg/2 h durante 3 dosis, y posteriormente de 90 µg/kg/4 h. La monitorización del tratamiento se realizó clínicamente como es habitual (signos y síntomas de hemorragia, con vigilancia de signos de trombosis) y con control analítico de los niveles diarios de hemoglobina/hematocrito.

Pese a ello, el paciente continuó presentando hemorragia resistente al tratamiento y se decidió realizar terapia secuencial, CCPa y rFVIIa alternante, vigilando estrechamente los signos y síntomas de trombosis. Se establecieron medidas mecánicas de trombotprofilaxis. Además, se amplió el estudio de la hemostasia para el cribado de la coagulopatía de consumo. Así, se constató un nivel de FXIII de 18 UI/dL y de fibrinógeno von Clauss de 1,24 g/L. A partir de estos datos se indicaron concentrados de FXIII plasmático intravenoso a dosis de 10 UI/kg para mantener unos niveles de FXIII superiores a 30 UI/dL, y de fibrinógeno para mantener unos niveles superiores a 1,5 g/L.

Desde ese momento, el paciente presentó una mejoría clínica desde el punto de vista hemorrágico, que permitió incrementar los intervalos de administración hasta la suspensión tanto de CCPa como de rFVIIa. No tuvo recurrencias de eventos hemorrágicos tras la suspensión del tratamiento hemostático ni tampoco presentó ningún evento tromboembólico.

Discusión

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de AHA con un manejo complejo de la clínica hemorrágica, que requiere pautas de tratamiento hemostático intensivas. Así, se justifica la necesidad de evaluar los niveles de FXIII y su reemplazo en caso de deficiencia en pacientes con hemorragia refractaria a pesar de la terapia hemostática habitual.

Hay que destacar que el consumo de FXIII en el contexto de AHA solo se ha notificado en algunos casos de pacientes con sangrados de difícil control, lo que justifica el valor de su reemplazo en éstos. Aunque el nivel de FVIII y/o el título de inhibidor no se relacionan con el número ni con la gravedad de las hemorragias, en estos casos comunicados en la literatura se observa que unos niveles más bajos de FXIII cualitativamente se correlacionan con una mayor gravedad de la hemorragia¹¹.

La detección de la deficiencia de FXIII puede resultar un desafío, puesto que no altera las pruebas de coagulación básicas (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y tiempo de trombina).

Al igual que en el caso expuesto, en los pocos casos descritos en la bibliografía de consumo de FXIII en el contexto de una AHA no se han observado eventos tromboembólicos en relación con la administración de concentrados de FXIII.

Los agentes *bypass* son fármacos seguros con un escaso número de eventos adversos comunicados, aunque su uso implica cierto riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas, que puede verse incrementado por las características del paciente. Los datos procedentes del estudio EACH2 fijan una incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con AHA del 2,9% en sujetos tratados con rFVIIa y del 4,8% en tratados con CCPa (sin diferencias significativas)⁷.

En cuanto a la terapia secuencial, se han publicado casos en la bibliografía en pacientes con AHA y sangrado vital no controlado¹². Las dosis utilizadas son dispares y los intervalos entre agentes oscilan entre 6 y 12 horas, pero con respuesta en todos los casos y sin comunicación de eventos tromboembólicos asociados.

En cuanto al seguimiento y la monitorización del tratamiento hemostático en estos pacientes, en la actualidad no existe ninguna técnica de laboratorio validada para medir la eficacia del agente y las dosis que se deben utilizar. Son numerosos los trabajos que intentan establecer una correspondencia entre los valores obtenidos de la tromboelastografía *in vitro* y la respuesta *in vivo* de pacientes tratados con agentes *bypass*, sin datos concluyentes hasta el momento¹².

Como conclusión, se presenta un caso de AHA asociada a una deficiencia del FXIII secundaria a su consumo. A pesar de los pocos artículos en la literatura sobre este tipo de casos, debe considerarse la deficiencia de FXIII en el contexto de una AHA y hemorragia resistente a las pautas de tratamiento hemostático. Es necesaria más evidencia en esta área de conocimiento para comprender el mecanismo, la prevalencia y las implicaciones clínicas de este fenómeno. ■

Bibliografía

1. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 803-811.
2. Lindgren A, Wadenvik H, Tengborn L. Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2002; 8: 644-648.
3. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernando-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003; 121: 21-35.
4. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017; 22(9): 514-520.
5. Franchini M, Gandini G, Di Paollantino T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005; 80: 55-63.
6. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Acquired haemophilia: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(7): 314-322.
7. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012; 120: 39-46.
8. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008; 112(2): 250-255.
9. Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. Haemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am J Med Sci.* 1940; 199: 318-327.
10. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015; 21(2): 162-170.
11. Abdulrehman J, Houston BL, Chaudhry H, Rivard GE, Teitel JM, Sholzberg M, et al. Acquired haemophilia A and concomitant factor XIII consumption. *Haemophilia.* 2019; 25(3): e180-e183.
12. Dunkley SM, Yang K. The use of combination FEIBA and rFVIIa bypassing therapy, with TEG profiling, in uncontrollable bleeding associated with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2009; 15: 828-830.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. Adultos. Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. **Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:** El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. **Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:** La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. **Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:** En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. **Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:** En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - Para dosis diarias de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. - Para dosis diarias de bemiparina 3.500 UI: • En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. • En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. **Insuficiencia hepática.** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. **Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. - Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. - Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso. - Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pliegue de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°. - Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. - Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Cuando se administran dosis de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina (Ver secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3.500 UI, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario un ajuste de la dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hipotensión, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hipotensión parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuarse. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extenderse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o sintoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la

aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios de interacciones de bemparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemparina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes ($\geq 1/10$). - Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). - Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). - Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepato biliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis. El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de trombolastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. **Absorción.** Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemparina, alcanzando valores de $0,34 \pm (0,08)$ y $0,45 \pm (0,07)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemparina, alcanzando valores de $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ y $2,03 \pm (0,25)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de $0,01$ UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. **Eliminación.** Bemparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (≥ 65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil farmacocinético de bemparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones de empleo) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 80 ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre $0,35$ y $0,60$ UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de $0,81$ UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de $0,60$ UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax = $0,42$ UI anti-Xa/ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre $0,89$ y $1,22$ UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a $2,09$ UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de $1,60$ UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media ($0,91$ UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuibles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30° C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 2.500 UI. Nº de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI. Nº de registro: 61.907. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16 de abril de 1998. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 93,09 € (IVA). HIBOR 3.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 5.000 UI anti -Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti -Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti -Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti -Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. Adultos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal: 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - **Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min):** no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. - **Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min):** la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. **Insuficiencia hepática.** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. **Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona.
- Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho.
- Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso.
- Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellicio de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°.
- Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo.
- Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hipotensión, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hipotensión parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia. La administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes ($\geq 1/10$). - Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). - Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). - Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). - Muy raras ($< 1/10.000$). - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Bemparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. **Absorción.** Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemparina, alcanzando valores de $0,34 \pm (0,08)$ y $0,45 \pm (0,07)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemparina, alcanzando valores de $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ y $2,03 \pm (0,25)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. **Eliminación.** Bemparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (≥ 65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil cinético de bemparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones de empleo) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 80 ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre 0,35 y 0,60 UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de 0,81 UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de 0,60 UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax= 0,42 UI anti-Xa /ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre 0,89 y 1,22 UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a 2,09 UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de 1,60 UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media (0,91 UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Éstos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción, realizados con bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuibles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35-28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 5.000 UI. Número de registro: 64.164 HIBOR 7.500 UI. Número de registro: 64.165 HIBOR 10.000 UI Número de registro: 64.166 HIBOR 12.500 UI Número de registro: 74.793. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,40 € (IVA). HIBOR 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,3 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,10 € (IVA). HIBOR 10.000 UI/0,4 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, 440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico), 655,08 € (IVA). HIBOR 12.500 UI/0,5 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml (envase clínico), 907,62 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.



Siempre 1 vez al día¹

**COBERTURA
EFICAZ 24h¹**



HB-03-20/002 (Abril 2020)

MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:
www.edicionesmayo.es



1. Ficha técnica de HIBOR*.



Investigamos para crecer en salud