

el farmacéutico hospitales

n.º 224 | noviembre 2022

www.elfarmacéutico.hospitales.es

ENTREVISTA

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez

REPORTAJE

Tiempo de cambio, tiempo de avanzar

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

La farmacia de un hospital de gran complejidad

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Donde la innovación y las personas se dan la mano

FUNDACIÓ HOSPITAL ESPERIT SANT

Un destello de luz en un hospital comarcal

HOSPITAL DE SANT JOAN DESPÍ

MOISÈS BROGGI

La gestión responsable de la complejidad

REVISIÓN

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

Actualización en el tratamiento del asma grave no controlada

ARTÍCULO ESPECIAL

GRUPO MAYO

EFICACIA Y SEGURIDAD PARA UN CONTROL DURADERO A 5 AÑOS

ILUMETRI® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.¹



EFICACIA

Eficacia sostenida tras 5 años²



COMODIDAD

Dosificación simple²



SEGURIDAD

Perfil de seguridad favorable a largo plazo²

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Ficha técnica de ILUMETRI®. [Internet]. Agencia del Medicamento Europea. [consultado en 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181323001/FT_1181323001.pdf.

2. Thaçi D, Piaserico S, Warren RB, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate to severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomised phase 3 clinical trials (reSURFACE 1 and resurface 2). Br J Dermatol. 2021; <https://doi.org/10.1111/bjd.19866>.

sumario

ENTREVISTA

04 Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Coordinadora del 67 Congreso de la SEFH
O. Jiménez

REPORTAJE

08 SERVICIOS DE FARMACIA

Tiempo de cambio, tiempo de avanzar

09 Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

13 Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

18 Fundació Hospital de l'Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet, Barcelona)

22 Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí, Barcelona)

REVISIÓN

25 Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

I. Polo, S. Medina

34 Actualización en el tratamiento del asma grave no controlada

A. Pérez, G. Cardona, A. Morales, C. Codina, C. Martínez, C. Quiñones

Directores:

Maria 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:

GRUPO | MAYO
grupomayo.com

Redacción y administración:

Aribau, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
Madrid: Méndez Álvaro, 20, despacho 520.
28045 Madrid. Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: comunicacion@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 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



«Poder celebrar de forma presencial el Congreso 2022 de la SEFH es una gran alegría para todos»

Edurne Fernández de Gamarra

Coordinadora del 67 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Texto: Óscar Jiménez

– El Congreso de la SEFH vuelve a ser presencial y no exclusivamente virtual, como en los dos últimos años a causa de la pandemia. ¿Qué valoración hace de esta circunstancia?

– El Congreso Nacional es una actividad clave de nuestra sociedad científica, y el hecho de poder celebrarlo de forma presencial es una gran alegría para todos ya que estamos deseando encontrarnos de nuevo. Será un punto de encuentro entre compañeros, puesto que es la actividad que reúne a más socios de la SEFH. Estamos muy ilusionados, y pensamos que todos los socios lo están, por volver a reencontrarnos.

– El Congreso se celebra en Barcelona, ciudad que no lo acogía desde hace años. ¿Cómo valora esta decisión?

– La valoro de forma muy positiva. Hace casi 20 años que no se celebra en Barcelona y había mucha demanda para que volviera a Cataluña, comunidad que aporta un porcentaje muy alto de socios de la SEFH. Lo vemos como una gran oportunidad para crear vínculos entre nosotros.

– ¿Qué ha aprendido de la experiencia de organizar el congreso virtual hace dos años?

– Lo que realmente nos ha servido es el hecho de haber organizado ya un congreso, independientemente de que fuera virtual. Durante muchos meses estuvimos organizando el de 2020 para que fuera presencial, por lo que esa experiencia ya la teníamos. Se tuvo que pasar a un formato virtual en mayo de 2020, cuando ya teníamos muy avanzados muchos aspectos de la organización. Volver a trabajar con el mismo equipo de entonces nos ofrece seguridad y confianza. Por otro lado, también aprendimos muchísimo por haber tenido que pasarlo a un formato virtual.

– El lema del Congreso es «Reformúlate». ¿Por qué este lema y qué se pretende transmitir con él?

– La elección del lema siempre da lugar a mucho debate. De alguna manera, queríamos reflejar cómo vemos nuestra profesión en distintos ámbitos. Sin centrarnos demasiado en lo que ha ocurrido en los dos últimos años, creemos que estamos en un punto en el que la reformulación es importante, y la queríamos orientar en varias líneas. Se reformulan las terapias, la asistencia, el sistema sanitario, los procesos y las personas. Formamos parte de una profesión que se va transformando hacia una atención cada vez más proactiva, más colaborativa y más humanizada. Por ello, se deben ir reformulando todas las actividades de atención farmacéutica y todo aquello que la rodea. Las terapias y los procesos se reformulan, y tenemos el reto de utilizar to-

«Formamos parte de una profesión que se va transformando hacia una atención cada vez más proactiva, más colaborativa y más humanizada»

das estas herramientas de manera eficiente y sostenible, de modo que también nos reformulamos los profesionales. Por otro lado, queríamos que el lema fuera una frase o una palabra corta y directa, de ahí «Reformúlate».

– ¿Cuántas comunicaciones se han recibido?

– Entre comunicaciones científicas, operativas, proyectos, casos clínicos, etc., se han recibido aproximadamente 1350, de las que se han aceptado alrededor de un 60 %.

– Pasando a comentar algunos aspectos del programa del Congreso, díganos de qué tratará la conferencia inaugural.

– Estará encaminada a los avances terapéuticos, si bien todavía no hemos revelado quién será la persona que la impartirá.

– En el programa se leen títulos de sesiones algo curiosos e intrigantes. Por ejemplo, usted modera la mesa plenaria «Verde que te quiero verde». ¿De qué tratará?

– Este tipo de títulos con un punto algo divertido para las sesiones ya lo utilizamos en el Congreso de 2020. Aunque el contenido sea serio y formal desde el punto de vista científico, el título puede tener

«La SEFH es la primera sociedad científica que se ha adherido a los Objetivos de Desarrollo Sostenible, y estamos muy implicados en esta necesidad»

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 Veterinario**, y a los requerimientos adicionales del sector.

2 - 8 °C
15 - 25 °C



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

- 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.

SÍGUENOS



900 100 000
nacex.com





Edurne Fernández de Gamarra, farmacéutica adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona, es coordinadora del 67 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), que se celebrará en Barcelona del 24 al 26 de noviembre. Ya estuvo a cargo de la organización del Congreso de 2020, que se iba a celebrar en la Ciudad Condal pero que la pandemia de COVID-19 obligó a realizar de forma virtual. Ahora, junto a las también coordinadoras María Queralt Gorgas y Dolors Soy y al resto del equipo, ha preparado un extenso y variado programa para un evento que significará el retorno a la presencialidad.

un estilo más llamativo. En la mesa plenaria «Verde que te quiero verde», queremos abordar todo el reto de la sostenibilidad en su sentido más amplio. La SEFH es la primera sociedad científica que se ha adherido a los Objetivos de Desarrollo Sostenible, y estamos muy implicados en esta necesidad. Por eso, hablaremos de lo que ha supuesto para la SEFH dicha adhesión, y se presentará la iniciativa de un hospital que ha trabajado mucho el aspecto de los *Green Hospitals*. También abordaremos el desarrollo sostenible de fármacos; se trata de un enfoque que hasta ahora no se había presentado de esta forma en un congreso.

marcó una hoja de ruta y una serie de objetivos. Llegó 2020 y nos pilló a todos con la pandemia. Por tanto, el siguiente paso es trabajar en la hoja de ruta para 2030, es uno de los proyectos que ahora tiene entre manos la sociedad científica. En la sesión participará un ponente estadounidense, Douglas Scheckelhoff, que nos explicará las iniciativas de la sociedad americana, y, además, queremos poner el foco en el sistema sanitario con la participación de Carmen Martínez de Pancorbo, gerente del Hospital Universitario 12 de Octubre, de Madrid.

«En la mesa plenaria «Verde que te quiero verde», queremos abordar todo el reto de la sostenibilidad en su sentido más amplio»

– Otra de las mesas plenarios se titula «Viaje al 2030». ¿Qué nos puede contar al respecto?

– Durante la década pasada, la SEFH trabajó mucho en un proyecto que fue el Grupo 2020, que

– También hay una mesa plenaria titulada «En busca del tesoro». ¿De qué tesoro se trata?

– La sesión aborda la búsqueda de fármacos antimicrobianos que nos permitan resolver los grandes problemas de las resistencias, problemas a escala global que afectan a todos los ámbitos y especialidades. De este modo, dedicamos esta mesa a un tema más farmacoterapéutico.

– Las competencias digitales constituyen un tema puntero al que se le da relevancia en el Congreso. ¿Cómo se han abordado?

– Los grupos dedicados a este tema están muy presentes tanto en los cursos precongreso como en los talleres, ya que el tema digital forma parte de nuestro día a día.

– Vinculado al lema del Congreso, también hay un curso titulado «Reformulando la atención farmacéutica en el paciente crónico». ¿En qué consistirá?

– Se trata de un curso preparado por distintos grupos de trabajo, ya que queremos potenciar la colaboración entre grupos, donde nos mostrarán diferentes herramientas y estrategias para llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes crónicos, un área que tenemos muy desarrollada y en la que trabajamos muchos compañeros.

– ¿Qué lugar tiene la COVID-19 en el programa científico?

– En los últimos meses, se han producido constantes cambios en el tratamiento y manejo de los pacientes con COVID-19. Por eso, durante la organización no sabíamos con exactitud qué aspectos íbamos a tratar finalmente. Habrá una sesión titulada «Adéu, COVID», ya que esperamos poderle decirle adiós pronto, en la que se abordarán distintos temas: por un lado, cómo los modelos predictivos y matemáticos nos pueden ayudar a saber cómo se comportará la enfermedad; por otro, contamos con una persona experta en su tratamiento, Josep Maria Miró, que nos explicará qué opciones se contemplan en estos momentos en los protocolos, tanto de prevención como de tratamiento; así como con otro experto en el desarrollo de vacunas, Luis Enjuanes.

– ¿Qué más destacaría del programa científico?

– Hemos intentado dar cabida a todas las inquietudes de los socios, abarcar un amplio abanico de temas que resulte de interés a los asistentes. Del mismo modo, en el programa hay una extensa variedad de formatos, desde los más tradicionales a los más innovadores, entre los últimos una sesión titulada «El quid de la cuestión». El programa incluye sesiones de controversia, una «SEFH Talk» titulada «Hablando se entiende la gente» y dedicada a temas de comunicación, talleres de los grupos de trabajo, cursos precongreso, etc. Sobre todo, destacaría la gran diversidad de contenidos y formatos, que in-

tenta responder a todas las inquietudes de los socios de la SEFH.

– ¿Qué nos puede contar del programa social?

– Su organización ha estado muy condicionada por la situación provocada por la pandemia, ya que hace unos meses no sabíamos qué podríamos hacer. Dado un evento de estas características, es importante planificarlo todo con mucha antelación, y no quisimos arriesgarnos organizando actividades que no sabíamos si podríamos llevar a cabo. Podemos asegurar que habrá un cóctel de clausura en un lugar muy bonito de Barcelona, y estamos trabajando para organizar algo más, confiando ahora en que se podrá reunir a un amplio número de asistentes.

«El Congreso incluye una gran diversidad de contenidos y formatos que intenta responder a todas las inquietudes de los socios de la SEFH»



– ¿Qué retos de futuro destacaría en el ámbito de la farmacia hospitalaria?

– Es una pregunta que responderá en el Congreso el Proyecto 2030, que ha identificado 20 retos de nuestra profesión para los próximos años. Existen a muchos niveles: relacionados con las personas – tanto pacientes como profesionales– ; con las terapias; con los resultados en salud, en transformación digital, en sostenibilidad, en formación, etc. Todo ello se abordará en el Congreso.

– Por último, ¿qué mensaje enviaría a los congresistas?

– Les diría que estamos trabajando con mucha ilusión para reencontrarnos y ofrecerles un programa atractivo e interesante que les permita crecer profesionalmente. ■

Tiempo de cambio, tiempo de avanzar

Servicios de Farmacia

Hospital Universitario
Vall d'Hebron (Barcelona)

Hospital Clínico
San Carlos (Madrid)

Fundació Hospital
de l'Esperit Sant
(Santa Coloma de
Gramenet, Barcelona)

Hospital Moisès Broggi
(Sant Joan Despí, Barcelona)

La farmacia hospitalaria española está en constante cambio, y buen ejemplo de ello es el lema del 67 Congreso Nacional de la SEFH –«Reformúlate»– con el que se pretende reflejar, como dice Edurne Fernández de Gamarra en la entrevista que publicamos en este número, que la profesión se haya en un punto en el que la reformulación es importante. «Formamos parte de una profesión que se va transformando hacia una atención cada vez más proactiva, más colaborativa y más humanizada», dice Fernández de Gamarra, y por ello, añade, «se deben ir reformulando todas las actividades de atención farmacéutica y todo aquello que la rodea. Las terapias y los procesos se reformulan, y tenemos el reto de utilizar todas estas herramientas de manera eficiente y sostenible, de modo que también nos reformulamos los profesionales».

Esta necesidad de cambio, de mirar hacia delante, ha propiciado que la farmacia hospitalaria española sea una de las más avanzadas en Europa y, sin embargo, para los pacientes, para los ciudadanos en general, es una profesión casi desconocida. La visibilización sigue siendo una de las asignaturas pendientes de los farmacéuticos hospitalarios. Desarrollan buena parte de su trabajo en los sótanos de los hospitales y pocas veces interaccionan con los pacientes. Por todo ello, en *El Farmacéutico Hospitalares* nos planteamos visitar los Servicios de Farmacia de varios hospitales españoles con el fin de conocer de cerca su día a día. El resultado de aquellas visitas lo podéis descubrir en las próximas páginas. Con estos reportajes no pretendemos hacer más visible su trabajo –es un reto que no está a nuestro alcance–, pero sí nos gustaría que fueran una pequeña contribución en el camino que ellos ya están empezando a recorrer.

Los farmacéuticos hospitalarios se dirigen hacia un futuro cambiante en el que cada vez son más habituales términos como *telemedicina*, *business intelligence*, *terapias avanzadas*, *hiperpersonalización*, *trabajar en red*, *transversalidad*, *interoperabilidad*, *innovación digital*... y estamos convencidos de que están sobradamente preparados para afrontarlos e integrarlos en su futuro profesional.

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

La farmacia de un hospital de gran complejidad

Texto y fotografías: Javier March

«Tenemos casi 30 000 pacientes ambulatorios, es un volumen impresionante». Quien habla es **Maria Queralt Gorgas**, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, el hospital más grande de Cataluña. En el Servicio trabajan unos 190 profesionales (farmacéuticos, técnicos, administrativos, celadores...), que gestionan el mayor presupuesto del hospital después de recursos humanos, con más de 3000 referencias de medicamentos. Quizá por ello, cuando le preguntamos por los retos de la farmacia hospitalaria, responde que «el principal reto es conjugar la innovación con la sostenibilidad, y eso pasa por un cambio en nuestro papel y en la manera de abordar el tema de la utilización de medicamentos en el hospital. Cada vez disponemos de tratamientos más complejos y de terapias avanzadas más caras, y esto requiere una gestión integral desde la evaluación, adquisición, preparación, dispensación y administración hasta el seguimiento de resultados en salud. Para ello es imprescindible que los farmacéuticos estén organizados por áreas de conocimiento e integrados en los equipos asistenciales, para contribuir a la mejora de la atención y de la calidad de vida de los pacientes. Otro de los grandes retos es la atención al paciente a distancia, que exige un cambio en la manera de trabajar de los Servicios. Cada año se incrementa el número de pacientes con tratamientos ambulatorios, y para mejorar la atención a estos pacientes y evitar consultas y hospitales de día saturados, hemos incluido el uso de las tecnologías de la información y comunicación para hacer el seguimiento clínico a la vez que acercamos el tratamiento al domicilio del paciente. La telefarmacia, iniciada de manera súbita durante la pandemia, se ha consolidado como una herramienta complementaria, útil y necesaria para la atención farmacéutica. Ade-



«El principal reto es conjugar la innovación con la sostenibilidad, y eso pasa por un cambio en nuestro papel y en la manera de abordar el tema de la utilización de medicamentos en el hospital»

Maria Queralt Gorgas

Hospital Universitari Vall d'Hebron

más, hemos incluido una nueva prestación, junto con un equipo multidisciplinar, que es la administración domiciliar de ciertos tratamientos para mejorar la calidad de vida del paciente. Pero para todo ello es necesario hacer frente también a otro reto que cita Maria Queralt: «Déficits estructurales que sufrimos algunos Servicios de Farmacia. El crecimiento de la actividad asistencial no ha ido acompañado de mayores recursos estructurales, y el Servicio de Farmacia se ha quedado pequeño. En estos momentos estamos pendientes de poder diseñar un nuevo Servicio de Farmacia en otro edificio, pendiente de construcción». Además,

cabe resaltar que la complejidad de los tratamientos hace necesario disponer de estructuras adecuadas para la preparación y dispensación de medicamentos que permitan asegurar la trazabilidad hasta el paciente, y para ello son necesarias la automatización de los procesos y la integración con todos los sistemas de información.

«Por otra parte –prosigue Maria Queralt–, la medicina es cada vez más personalizada, y ello requiere que tengamos una Unidad de Farmacocinética y Farmacogenética que permita monitorizar y determinar las necesi-

dades individuales de tratamiento de cada paciente. Además, en nuestro hospital se utilizan todo tipo de terapias avanzadas –terapia celular, terapia génica y tisular– que han hecho necesaria la creación de un equipo de farmacéuticos especializados en la gestión de estas terapias. Todo esto implica necesidades tecnológicas y recursos humanos altamente especializados».

Uso seguro y eficiente de los medicamentos

El Servicio de Farmacia del Hospital Vall d’Hebron se define a sí mismo como «un Servicio altamente espe-

Actividad del Servicio de Farmacia	Indicadores (n)	Año 2021
Dispensación de hospitalización	N.º de dispensaciones	2 284 949
Dispensación de hospitalización	Unidades dispensadas	21 386 492
Dispensación ambulatoria	Pacientes atendidos	31 723
Farmacotecnia	Preparaciones no estériles	61 852
Farmacotecnia	Preparaciones estériles	46 511
Farmacotecnia	Preparaciones de citostáticos asistenciales	48 264
Farmacotecnia	Preparaciones de citostáticos de ensayo clínico	21 477
Farmacotecnia	Preparaciones de nutrición parenteral	23 761
Ensayos clínicos	Ensayos clínicos activos	1 421





cializado con gran vocación docente e investigadora, que tiene como objetivo principal el uso seguro y eficiente de los medicamentos con la máxima excelencia». Está reconocido como centro colaborador del Institute for Safe Medication Practices (ISMP) por su tarea orientada a la prevención de errores de medicación.

Ofrece –como otros Servicios de Farmacia– una amplia cartera de servicios destinada a mejorar el uso de los medicamentos, y cuenta con un equipo que proporciona asistencia farmacéutica especializada a todas las áreas clínicas. **Juan Carlos Juárez**, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia, comenta que, para la evaluación de medicamentos, utilizan un sistema de indicadores de evidencia, seguridad, costes y resultados en salud para garantizar una utilización segura y eficiente de los fármacos.

Aunque la innovación sea un reto, lo cierto es que el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron destaca por su elevada dotación tecnológica en todo el proceso del medicamento: lleva a cabo la distribución, dispensación y preparación de medicamentos con sistemas de automatización y robóticos. Además, está certificado por la ISO 9001-2015, con mención específica a la prevención de errores de medicación.

Todo ello conlleva establecer una política de calidad orientada a satisfacer las necesidades y expectativas de los pacientes, que son el centro de su atención, y a

proporcionar los servicios que contribuyan a la mejora de la calidad del proceso asistencial, mediante una atención individualizada que permita una farmacoterapia eficaz, eficiente y segura. En definitiva, la finalidad es seguir aportando valor en todo el proceso del medicamento para mejorar la atención farmacéutica de los pacientes y constituir un sólido apoyo a los profesionales.

El hecho de pertenecer a un hospital que es centro de referencia en muchas patologías y puntero en investigación, actualmente con más de 1400 ensayos clínicos activos, requiere que tengan en el Servicio de Farmacia una Unidad de ensayos clínicos que no solo realiza la gestión de muestras, sino además la preparación y dispensación de medicamentos y las consultas de atención al paciente.

Formación

Para que todo esto funcione es necesario contar con un equipo bien preparado para el presente, sin olvidar el compromiso con las futuras generaciones de farmacéuticos de hospital. El Servicio de Farmacia se vuelca en la formación de los residentes, que serán los farmacéuticos hospitalarios del futuro. «Estamos acreditados para la docencia de pregrado y posgrado –explica María Queralt–. Es un programa de formación reglada muy estricto. Hay 3 tutores de farmacéuticos internos residentes y 3 tutores de pregrado, pero ade-



más 6 farmacéuticos son profesores asociados de la Universidad. Tres veces a la semana se desarrollan sesiones clínicas propias del Servicio de Farmacia, y se potencia la asistencia a las formaciones *online* que organiza la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). El compromiso con nuestra Sociedad es firme, y 3 de nuestros farmacéuticos son coordinadores de grupos de trabajo de la SEFH».

La formación continuada es necesaria, lo que posibilita que el equipo esté actualizado sobre las novedades farmacoterapéuticas y la personalización de los tratamientos. «Las terapias avanzadas –explica María Queralt– no solo afectan al área de oncohematología, sino también a otras patologías. Aquí disponemos de terapia celular, génica y tisular. Esto es una revolución, en estos momentos es el grado máximo de la medicina personalizada».

Hablamos ahora de la visibilidad del farmacéutico de hospital. Afortunadamente, la relación con otros profesionales del hospital es muy buena. «Hay una gran integración, que cristaliza en la participación en diversas comisiones del hospital. En este sentido, hemos dado un importante salto cualitativo respecto a décadas anteriores». Juan Carlos Juárez nos explica además que en determinadas áreas del hospital se trabaja mediante comités de casos clínicos, donde se discuten, y que el Servicio de Farmacia tiene una muy buena representación. Por otra parte, el paciente que acude al Servicio de Farmacia del Vall d'Hebron conoce bien a su farmacéutico referente y hace una buena valoración de su Servicio, como lo demuestran las encuestas de satisfacción realizadas en las Unidades de dispensación ambulatoria, así como en los Servicios de Telefarmacia. ■

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Donde la innovación y las personas se dan la mano

Texto: Yolanda García Malo

No es fácil moverse por los pasillos de un gran hospital como el Clínico San Carlos de Madrid. Las idas y venidas de pacientes, médicos, enfermeras, celadores, etc., son continuas y en casi todas hay un cierto aire de prisa. Entre esa maraña de gente nos adentramos hasta las dependencias del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Lo primero que llama la atención es que el espacio está aprovechado al milímetro. Empezamos preguntando por los datos numéricos del Servicio, pero enseguida la conversación deriva hacia las personas, el equipo, la cultura del cambio y la innovación. Y es que aquí el valor recae en la gestión del capital humano, en sacar lo mejor de cada uno de los profesionales que componen el Servicio para que el paciente reciba la mejor asistencia posible. Personas que atienden a personas. «Si no empezamos a gestionar bien a las personas, a transmitir un mensaje positivo de a dónde queremos ir, es difícil llegar a buen puerto. Estamos llevando a cabo una transformación interna cultural de la que estamos orgullosos y que implica la alianza con otras Unidades del hospital para mejorar, avanzar y aportar de manera transversal», nos resume el jefe del Servicio, **José Manuel Martínez Sesmero**.

Esta nueva visión que nos transmite se deja sentir a medida que vamos hablando con los farmacéuticos del Servicio. El eje principal de este cambio se sitúa en la figura de una farmacéutica integrada en la Unidad de Innovación del Hospital, dirigida por el **Dr. Julio Mayol**: «es la bisagra que hace pivotar la entrada y salida de conocimiento para que podamos construir proyectos, conseguir resultados y evolucionar», explica Martínez Sesmero. El Servicio participa en proyectos europeos, en proyectos compartidos con otros Servicios del hospital, como Urgencias, UVI o Neurología; desarrolla un proyecto de humanización de pacientes, proyectos de



«Estamos llevando a cabo una transformación interna cultural de la que estamos orgullosos y que implica la alianza con otras Unidades del hospital para mejorar, avanzar y aportar de manera transversal»

José Manuel Martínez Sesmero

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

análisis de datos basados en la tecnología *Business Intelligence* (BI)... Sin duda, una actividad tan intensa como la de los propios pasillos del hospital.

El motor

Esta relación entre Unidad de Innovación y Farmacia Hospitalaria es actualmente la marca que define el Servicio, el motor que impulsa el cambio y que mueve un sinfín de proyectos para la mejora de los pacientes, los profesionales y el sistema en general. El alma de esa relación es **Cristina González Pérez**, farmacéutica

ENTREVISTA

**José Manuel
Martínez
Sesmero**

**Jefe de Servicio.
Farmacia Hospitalaria.
Hospital Clínico San Carlos**

«Queremos que haya un poquito de farmacia en todos y cada uno de los rincones, esquinas y lugares del hospital»

– **¿Cómo ha cambiado el Servicio de Farmacia Hospitalaria?**

– La evolución del Servicio es reflejo de la propia transformación de la farmacia hospitalaria en España. Ha ido cambiando de un modelo clásico de gestión de adquisiciones, almacenamiento, distribución y elaboración de medicamentos a un modelo centrado en el paciente, el trabajo en equipo y los resultados en salud, a la par que el Sistema Nacional de Salud en general.

– **¿Cuáles son los elementos diferenciales del Servicio?**

– El elemento diferencial es la perspectiva innovadora que estamos desarrollando. El hecho de poder trabajar en una Unidad de Innovación y ser un nodo más de la innovación dentro del hospital nos conecta con otros Servicios médicos, estructurales y centrales, y también con los pacientes. La mejora continua basada en las metodologías de innovación, utilizar de manera adecuada el análisis de datos, el Big Data, la inteligencia artificial..., sin perder la perspectiva de que para hacer esto de la mejor manera posible necesitamos el talento humano, y a los pacientes y ciudadanos, que, en definitiva, son para los que trabajamos y en quienes van a repercutir todas estas mejoras.

– **Lleva en el Servicio desde 2018, con 2 años en pandemia.**

¿Qué balance hace? ¿Cuáles son los retos y expectativas de futuro?

– Primero hubo una fase de aterrizaje, con todo lo que supone llegar, entender, comprender y hacerte comprender. Luego vino la pandemia, que nos ha cambiado mucho la perspectiva, pero que también nos ha ayudado a cono-

especialista del Área de Investigación e Innovación del Servicio y de la Unidad de Innovación del Hospital. Este binomio empezó en 2019 y la pandemia por COVID-19 no pudo pararlo. La apuesta por la innovación era y es firme. «Entre las ideas que desarrollamos están las que cuentan lo que estamos haciendo. Esto antes no lo podíamos hacer porque, aunque innovábamos mucho, no éramos conscientes ni lo comunicábamos», comenta Cristina González Pérez.

Esta transformación ha dado visibilidad a la farmacia hospitalaria tanto dentro del hospital como entre los propios compañeros del Servicio. «Todos estamos informados de lo que hacemos y podemos aportar más y mejor», apunta. El farmacéutico responsable del Área de Pacientes Externos, **Miguel Ángel Rodríguez**, describe de forma clara esta situación: «Se está dando la vuelta a la tortilla; antes teníamos que solici-

tar colaboración a otros Servicios y ahora vienen a reclamarnos a nosotros».

La farmacia es un servicio transversal y desde el Área de Innovación se hace patente. «Somos capaces de abstraernos, ver desde más lejos, analizar los datos, sacar conclusiones y generar proyectos», indica Cristina González Pérez.

Entre los proyectos en los que está inmerso el Servicio destaca el IMI Gravitare-Health, una gran iniciativa europea en la que intervienen 40 socios, que impulsa el desarrollo de una plataforma segura y confiable para pacientes, familiares y profesionales, con el fin de crear un repositorio de información de medicamentos que se coordinará con datos de vida real de los pacientes.

Con la tecnología BI se ha diseñado una herramienta para sistematizar sin papel todas las peticiones de medicamento en Urgencias y UVI mediante una web

cernos más como equipo y a nosotros mismos, a comprender algunas claves de qué y cómo queremos ser en el futuro, a entender que la aplicación adecuada de las tecnologías nos permitirá ser mejores farmacéuticos, acercarnos más a los pacientes, integrarlos dentro del equipo, estar más y mejor informados, poder prestar una asistencia diferente por otros canales, más diversa, adaptada a cada individuo... Y para todo ello necesitamos analizar procesos, mejorarlos, tener en cuenta la opinión del paciente y saber dónde poder conectarnos o implementar de manera adecuada la tecnología.

Podemos aportar mucho, y mediante los proyectos de investigación confirmamos que insertar, colaborar, implicar al Servicio de Farmacia Hospitalaria y a su gente es bueno para la organización a muchos niveles. Al final, se trata de diversificar y atomizar la farmacia hospitalaria dentro del centro sanitario y que haya un poquito de farmacia en todos y cada uno de los rincones, esquinas y lugares del hospital. Esto pasa también por salir de la farmacia hacia fuera, que cada paciente y equipo médico tenga un farmacéutico de referencia, que creamos red y nos coordinemos mejor con el resto de los integrantes del hospital para ir transformando el modelo y responder a las necesidades que surjan.

– ¿Y cómo se consigue ese papel proactivo del farmacéutico hospitalario?

– Debemos partir del concepto de transformación cultural. Lo importante son las personas; la tecnología es el medio, la herramienta. Tenemos que explicar, informar, integrar, hacer participar al equipo, alinear los objetivos planteados y definir la planificación estratégica. Es necesario un plan estratégico que tenga en cuenta la importancia de la transformación cultural, porque solo de esta manera conseguiremos avanzar.

– ¿Cree que el farmacéutico hospitalario es hoy un profesional valorado dentro del hospital?

– No cabe duda de que en los últimos 20 años hemos mejorado. Pero, sinceramente, para mí no es suficiente, quiero más. Para conseguir que haya un farmacéutico en cada rincón del hospital nos queda mucho; para que cada paciente ingresado en una cama de hospital sepa que hay un farmacéutico detrás de muchos de los procesos que generan salud y bienestar queda mucho; para que algunas áreas de dirección, gestión o médicas realmente valoren la utilidad del farmacéutico y de lo que podemos aportar no queda tanto, pero todavía hay un camino por recorrer. Y no queremos quedarnos aquí; queremos hacer más y mejorar.

con una interfaz muy sencilla con la que se ve la medicación que se está pidiendo, se analiza y se evalúa si es necesario modificar algún aspecto o cómo mejorar la gestión de la medicación. «Por ejemplo, uno de los datos que hemos extraído es que hay un 15-20 % de peticiones por la noche, lo que puede servir para justificar la necesidad de que la farmacia esté abierta 24 horas», indica Cristina González Pérez. «También –continúa– tenemos proyectos de BI con Oncología y aplicaremos esta tecnología para evaluar la gestión de calidad. La idea es que toda la información de que disponemos se pueda analizar de una manera más visual, sintetizarla para observar tendencias y actuar». «Estamos generando datos continuamente, y necesitamos digerir todos estos tsunamis de información para poder tomar las decisiones adecuadas», corrobora Miguel Ángel Rodríguez.

Cristina González Pérez nos sigue detallando el trabajo innovador que se lleva a cabo en el Servicio: proyectos para analizar el flujo de pacientes y mejorarlo; proyectos de humanización para incluir un perfil de paciente más tecnológico y joven; proyectos de atención farmacéutica a pacientes externos con patologías concretas para ofrecerles una atención más personalizada y observar el impacto en su satisfacción; proyectos formativos para dinamizar el Servicio y conocer nuevas herramientas, como el *Design Thinking* o el *Scrum*, formación para técnicos de farmacia... Abruña pensar la inmensa cantidad de información que estos farmacéuticos manejan y analizan diariamente.

El fin último de todo este estímulo a la innovación es el paciente. Y para conseguir que la farmacia hospitalaria sea visible también para los pacientes se pretende fomentar la relación con las asociaciones de pa-



Cristina González Pérez



Miguel Ángel Rodríguez



Carlos Tallón



Virginia Puebla

cientes, explorando vías de colaboración y trabajo a través del Servicio de Humanización del Hospital. «La farmacia hospitalaria cada vez está más cerca del paciente y esto nos permitirá ponerla en valor en la sociedad», afirma Miguel Ángel Rodríguez.

Antes de seguir con su agenda diaria, Cristina González Pérez nos deja una reflexión de cara al futuro: «No concibo una farmacia hospitalaria sin transformación digital, pero debemos trabajar más en red entre los Servicios de los distintos hospitales. Debe haber más comunicación y que los proyectos puedan ser multicéntricos y, por tanto, más extrapolables a la población. Al final nos beneficiamos todos».

Los engranajes

Avanzando por las arterias del Servicio, llegamos al Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Ingresados. El ajetreo es incesante, pero el circuito está perfectamente planificado y la sensación cuando te mueves por estas dependencias es que cada uno está donde debe estar, el motor funciona. **Carlos Tallón**, farmacéutico al frente de esta área, nos explica que realizan una doble función: organizativa para dispensaciones de botiquines a las plantas y de unidosis diarias para pacientes ingresados, y de validación del tratamiento de cada paciente a través de un programa informático donde queda registrada toda la información personal, la prescripción realizada en el hospital, los tratamientos anteriores... Una tarea ingente en un hospital con más de 700 camas. «Con toda esta información, se analiza si el tratamiento prescrito en el hospital se adapta a la situación clínica del paciente en ese momento, si concuerda con el de su domicilio y si hay alguna discrepancia», nos indica Carlos Tallón. «También hacemos un seguimiento analítico a lo largo del ingreso, tenemos observaciones de enfermería para disminuir los errores de administración... En definitiva, nuestra labor es poner filtros de seguridad y detectar errores mediante nuestra validación y los asistentes clínicos del programa», continúa.

Seguimos hacia el Laboratorio y el Área de Elaboración, donde nos recibe la farmacéutica **Virginia Puebla**, que nos comenta que la formulación es algo inherente al farmacéutico, «y sigue siendo una labor muy necesaria. Aquí elaboramos toda la medicación que no está comercializada en una patología concreta o adaptamos las formas farmacéuticas para mejorar la administración del

Datos que hablan solos



- 374 369 habitantes en el área de asistencia
- 861 camas instaladas
- 15 000 pacientes atendidos en el área de pacientes externos
- 7500 pacientes atendidos en el área de pacientes ambulatorios
- 1 011 057 dispensaciones a pacientes ingresados por sistema de dosis única, con más de 7000 intervenciones farmacéuticas sobre esas dispensaciones

Las personas



- 1 jefe de Servicio
- 1 jefe de Sección
- 16 facultativos especialistas en farmacia hospitalaria
- 3 farmacéuticos especialistas con contrato de colaboración
- 5 farmacéuticos internos residentes (FIR)
- 1 supervisora de enfermería
- 8 graduados en enfermería
- 8 técnicos auxiliares de enfermería (TCAE)
- 26 técnicos de farmacia (TAF)
- 1 jefe de equipo administrativo
- 4 auxiliares administrativos
- 4 celadores

medicamento teniendo en cuenta la situación del paciente, tanto para pacientes ingresados –sobre todo población pediátrica– como externos, siempre con las garantías de seguridad y calidad requeridas».

Llevan a cabo 3000 unidades de estériles y 13 000-14 000 de no estériles de media al mes, siendo las soluciones y suspensiones pediátricas, las cápsulas y los colirios las formas farmacéuticas que más facilitan a los pacientes..

Por último, visitamos el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, formada por cinco consultas, una dentro del Servicio de Oncología y otra en el Centro Sanitario Sandoval, integrado en la estructura del Hospital Clínico San Carlos, de referencia en prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, donde una farmacéutica dispensa la medicación para los usuarios de profilaxis preexposición al virus de la inmunodeficiencia humana.

Como nos explica Miguel Ángel Rodríguez, en 10 años se ha doblado el número de pacientes, ya que

ahora se atiende a 15 000 pacientes distintos al año. En la transformación cultural que se está viviendo en el Servicio, uno de los grandes enfoques es el cambio en el modelo de atención, «con el objetivo de centrarnos en el paciente que más lo necesita. Nuestro fin es lograr una mayor cercanía al paciente para ofrecerle la mejor atención posible», añade. Para ello, el futuro traslado del área de pacientes externos a un edificio anexo con mejores instalaciones y con un robot de dispensación facilitará el proceso.

Estos años de pandemia han traído la consolidación de la telefarmacia, «que no se queda en el envío de medicación al domicilio del paciente, sino que implica un seguimiento farmacoterapéutico telefónico», señala Miguel Ángel Rodríguez. Y volvemos de nuevo a la importancia de la integración de la farmacia en la estrategia sanitaria. «Tendemos a la superespecialización; las consultas las tenemos divididas en patologías, pero manteniendo una base común basada en la transversalidad», concluye. ■

FUNDACIÓ HOSPITAL ESPERIT SANT

Un destello de luz en un hospital comarcal

Texto y fotografías: Javier March

Lo primero que llama la atención en este centro es que el sol entra por las ventanas. El Servicio de Farmacia de la Fundació Hospital Esperit Sant (FHES) está, como muchos Servicios de Farmacia, en un sótano, pero el desnivel de la calle ha obrado el milagro de que las ventanas den al exterior. No es lo habitual, y la verdad es que se agradece, tiene un efecto estimulante. Como estimulante resulta el saludo de **Miriam Maroto Hernando**, jefa del Servicio de Farmacia, cuando nos recibe y nos invita a entrar. Le explicamos nuestra sorpresa por la luz. «Sí, nuestro hospital tiene una forma circular y tenemos luz natural. Definir el diseño de los espacios y la ubicación de las distintas áreas fue un reto muy interesante de abordar».

Durante nuestro recorrido por las instalaciones del Servicio de Farmacia, todo parece fluir con naturalidad y el Servicio cumple con sus funciones. Y esto es así gracias a un equipo formado por 4 farmacéuticos y 6 técnicos, «además de un administrativo, que es clave para un Servicio de Farmacia», puntualiza Miriam Maroto. A esto se añade que el horario es de lunes a viernes de 7:30 a 19 h –con presencia de un farmacéutico hasta las 17 h–, y los sábados de 8 a 15 h. «Nunca tenemos la farmacia cerrada más de 48 horas». Este equipo da servicio a 132 camas, aunque Miriam Maroto asegura que tienen capacidad para incluso 165 camas.

Como otros Servicios de Farmacia, el de la FHES promueve el uso racional de los medicamentos basado en la evidencia científica, con criterios de eficacia, seguridad, eficiencia y calidad, a fin de obtener unos resultados óptimos en el estado de salud de los pacientes. Desde el Servicio se realiza atención farmacéutica a los pacientes ingresados, a los pacientes ex-



«Es importante que los pacientes sepan las funciones que realizamos, y esto solo lo conseguiremos saliendo más de las paredes de la farmacia del hospital»

Miriam Maroto Hernando

Fundació Hospital Esperit Sant

ternos y a los ambulatorios, así como la gestión, la compra y la dispensación de los medicamentos necesarios para el correcto funcionamiento del hospital, y se apoya en materia farmacoterapéutica a los diferentes Servicios asistenciales del centro.

Aparte de las tareas de tipo asistencial, también realiza otras de tipo técnico y administrativo (control de *stocks*; compra de medicamentos; almacenamiento, control de calidad y de caducidad de los mismos, etc.), y participa en diferentes comisiones asistenciales. De todo ello nos habla Miriam Maroto mientras nos muestra las instalaciones y nos presenta a los miembros de su equipo.

«Somos una fundación privada –explica Miriam Maroto–, aunque prácticamente la totalidad de nuestra actividad se factura a CatSalut. Desde el Servicio de Farmacia tenemos cierta libertad para gestionar las compras de algunos de los productos, pero, con los proveedores más importantes, trabajamos de forma conjunta con la dirección financiera del hospital. Estimamos que el 80 % del presupuesto está destinado a los medicamentos de pacientes ambulatorios y el 20 % corresponde a los fármacos de pacientes ingresados».

Miriam Maroto prosigue con más explicaciones sobre la compra de medicamentos: «Tenemos un programa de compra de medicamentos que nos permite trabajar con *stocks* máximos y puntos de pedido. Cuando los medicamentos bajan del punto de pedido, “saltan a pedir” y el programa nos lo indica».

De todas formas, una buena parte de este trabajo es manual. «Uno de los retos que tenemos en el Servicio



es avanzar hacia la digitalización, cosa que nos permitiría mejorar la eficiencia del control de todos los productos». Por esta razón, para Miriam Maroto el soporte del técnico es clave.

Fundació Hospital Esperit Sant

La FHES es un hospital comarcal integrado en el Sistema Sanitario Integral de Utilización Pública de Cataluña (SISCAT) y ubicado en Santa Coloma de Gramenet (Barcelona). Su área de actuación es el Barcelonès Nord y el Baix Maresme, dentro de la Región Sanitaria de Barcelona.

Su centro de referencia es el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona), y también trabaja de forma coordinada con la Atención Primaria de Santa Coloma. Cubre una población de unas 220 000 personas de los municipios de Santa Coloma de Gramenet, Sant Adrià de Besòs, Badalona (barrio de Llefia) y Barcelona (barrio de Bon Pastor).

La organización es una fundación privada sin ánimo de lucro gobernada por un Patronato, compuesto por miembros del Ayuntamiento de Santa

Coloma de Gramenet, el Departamento de Salud, el Arzobispado de Barcelona y la sociedad civil.



En julio de 2007 se inauguró el Nou Hospital, con capacidad para 165 camas y nuevos servicios asistenciales.

En 2017, el hospital alcanzó sus 100 años de historia.

Nuestro recorrido pasa por las salas blancas donde se hace formulación. «Siempre que podemos, valoramos como primera opción formularlas nosotros; se formulan todas la preparaciones estériles y no estériles que están a nuestro alcance: citostáticos, nutriciones parenterales, fármacos oftálmicos, etc.». Nos explica que, en casos excepcionales, se solicita la formulación a proveedores externos «aunque la mayoría de las formulaciones se realizan desde las salas blancas del hospital». Añade que cada vez hay más problemas de suministro de medicación y que, por ello, también se recurre a la compra de medicamentos extranjeros, pero esto depende del Ministerio, que los importa.

Las salas blancas, junto con la nueva cámara frigorífica, se inauguraron en 2019. En este espacio también se encuentra la zona de reenvasado de medicamentos peligrosos y de medicamentos no peligrosos. «Cada medicamento que dispensamos en planta –comenta Miriam Maroto– ha de tener su lote, su caducidad y el nombre del fármaco. Si no nos llega el fárma-

co en formato unidosis por parte del proveedor, hemos de reenvasarlo, incluyendo todos los datos que necesitamos: nombre del hospital, marca comercial, principio activo, dosis, excipientes de declaración obligatoria, caducidad, código nacional, lote... Lo ideal sería poder hacer la trazabilidad con formato unidosis de todo lo que entra en el hospital y pasa al paciente». Reconoce, sin embargo, que este es un trabajo que ellos no deberían hacer.

Proseguimos nuestro recorrido y llegamos al armario de estupefacientes, donde la seguridad es fundamental. «Lo tenemos con un sistema de doble llave –explica–. Una llave la tiene supervisión de enfermería y la otra seguridad; es decir, para poder adquirir un estupefaciente del armario, necesitan estar presentes los dos. Además, el técnico hace un inventario diario del stock de estupefacientes».

Retos profesionales

Preguntamos a la jefa del Servicio por los retos profesionales de los farmacéuticos hospitalarios; no duda al

Datos de pacientes ingresados y ambulatorios (2021)

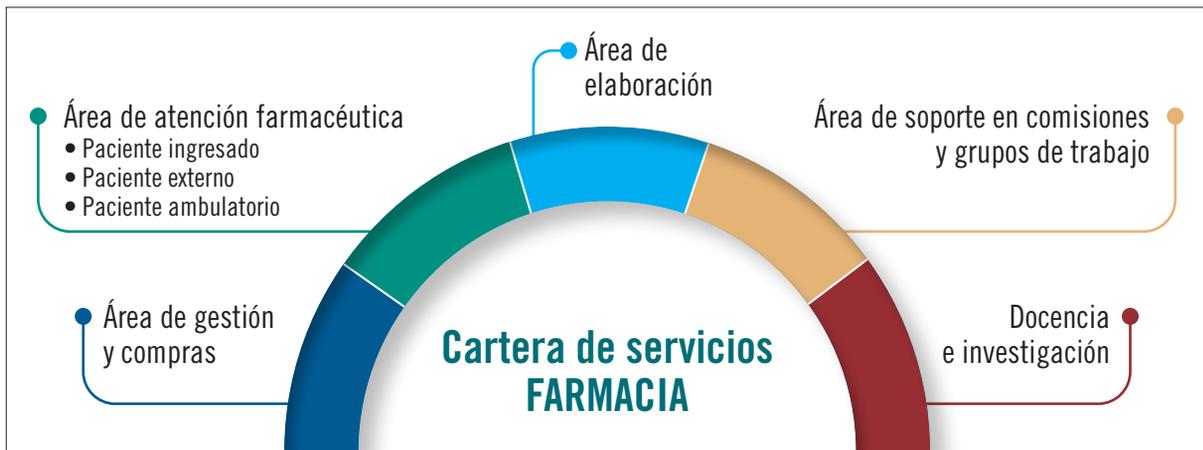


- Hospital con 132 camas
- Número de líneas de medicamentos validados: 513 320
- Número de intervenciones farmacéuticas: 4498
- Aproximadamente 1700 fármacos diferentes

Datos de pacientes externos (2021)



- 1709 pacientes diferentes, externos y ambulatorios, atendidos en el Servicio de Farmacia (1449 en 2020, con un incremento del 17,9 %)
- Pacientes de diferentes patologías: infecciones por el virus de las hepatitis B y C, oncohematología, migraña, hipercolesterolemia, dermatología, reumatología, aparato digestivo, nutrición, medicamentos extranjeros, asma, etc.



responder: «Nuestra visibilidad. Es importante que los pacientes, y el resto de los profesionales del hospital, sepan las funciones que realizamos, y esto solo lo conseguiremos saliendo más de las paredes de la farmacia del hospital». Pero también añade otros retos: «Conocimientos, experiencia y potenciar a los técnicos, de forma que nosotros dispongamos del tiempo necesario para hacer tareas que aporten valor al hospital».

Más tiempo para investigar es otro de los retos pendientes. «La curiosidad es básica para poder desarrollar cualquier profesión. Siempre hay muchas novedades y áreas que están creciendo muchísimo, lo que requiere una formación continua para la que cuesta encontrar tiempo. La formación también es fundamental. Participamos en distintos programas formativos, entre los cuales destaca la certificación de la Board of Pharmacy Specialities (BPS). Más tiempo también supone la posibilidad de llevar a cabo una atención más dirigida al paciente, dedicarle más tiempo, involucrarlo más en su patología, y esto siempre es positivo».

No será fácil, pero, sea como fuere, se intuye un futuro diferente. «Sí, habrá cambios. La pandemia nos ha obligado a trabajar de otras maneras. La telemedicina está cada vez más presente, la parte de informática es vital para nosotros».

Hacia el final de la visita le preguntamos a Miriam Maroto cuál es el punto diferencial de su Servicio: «Hace 3 o 4 años –nos explica– iniciamos los circuitos de vacunación de pacientes inmunomediados,

y lo hacemos con el soporte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y de la Unidad de Prevención Laboral».

La jefa del Servicio concluye el recorrido destacando que la humanización de la atención sanitaria se está



convirtiendo en un elemento clave de la calidad asistencial, y en este sentido los Servicios de Farmacia todavía tienen mucho recorrido por hacer. «El farmacéutico, como profesional sanitario, debe desarrollar las llamadas competencias relacionales, que tienen que ver con las habilidades comunicacionales, la entrevista, la escucha activa o la empatía, es decir, dimensiones de la humanización», puntualiza. ■

HOSPITAL DE SANT JOAN DESPÍ MOISÈS BROGGI

La gestión responsable de la complejidad

Texto y fotografías: Javier March

Eduard Hidalgo Albert, jefe del Servicio de Farmacia de Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, nos recibe en el *hall* del hospital y nos guía hasta las instalaciones del Servicio que dirige. Mientras caminamos, nos proporciona algunos datos sobre el equipo del Servicio de Farmacia, que incluye 5 farmacéuticas adjuntas especialistas en farmacia hospitalaria, 18 técnicos en farmacia y 3 administrativos. «La ley dice que por cada 100 camas ha de haber 1 farmacéutico –explica Eduard Hidalgo–. En este hospital tenemos unas 320 camas *full time* y, por tanto, nos tocarían 4 farmacéuticos, pero, contándome a mí, somos 6. Todos nos dedicamos a la atención farmacéutica de los pacientes; en mi caso, aunque tengo otras responsabilidades, si puedo, dedico al menos el 30 % de mi tiempo a hacer asistencia». A ello añade que en el Servicio siguen el modelo de gestión de «T»; es decir, «todos sabemos un poco de todo, pero siempre contamos con el referente en cada tema».

Con esta información previa entramos en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Moisès Broggi, un Servicio general clínico cuyo objetivo principal es, según se explica en su web, «el uso seguro de los medicamentos con la máxima excelencia». A ello añade que «actúa como un Servicio de soporte de la actividad asistencial» y que «se ocupa de cubrir las necesidades farmacoterapéuticas de la población mediante la selección, adquisición, preparación, control, dispensación e información de los medicamentos para que se usen adecuadamente, en función de criterios de seguridad, eficacia y eficiencia derivados de la evidencia científica. Comparte con el resto de los Servicios clínicos el reto de lograr la continuidad de los tratamientos en los distintos niveles asistenciales». Una definición de manual, pero que, de hecho, se ajusta a



«Aquí estamos obligados a estudiar, somos como el surfista que ha de mantenerse en la cresta de la ola, porque solo así evitaremos encontrarnos en la situación de que venga un paciente pidiendo un medicamento y no sepamos cuál es»

Eduard Hidalgo Albert

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

la realidad. Esa es, al menos, la sensación que nos llevamos durante nuestro recorrido por el Servicio de la mano de su jefe, quien reconoce que el Servicio de Farmacia es pequeño y que su cartera de servicios es la misma que la de cualquier hospital de su nivel. «Lo único que nos diferencia –explica– es la cartera de servicios en cuanto a que el hospital hace cosas que nosotros no hacemos (p. ej., trasplantes); no tenemos trasplante cardiaco, de hígado o neurocirugía, y esto supone que no hacemos la atención farmacéutica en la que se utilizan estos medicamentos, porque no te-

Datos económicos de 2021 del Complejo Hospitalario Universitario Moisès Broggi

- Gasto total (pacientes ingresados y pacientes con medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria [MHDA]) en medicamentos:

45 417 450 €

- Gasto en medicamentos MHDA:

22 147 298 €



nemos “clientes”. Nuestros clientes son los pacientes ambulatorios, los pacientes ingresados, los médicos (como servicio central) y las enfermeras».

La guía de medicamentos del hospital incluye unas 900 referencias, y todos estos «clientes» que cita Eduard Hidalgo necesitan de los conocimientos del farmacéutico de hospital para que todo funcione como se espera. «Este es un trabajo muy de detalle; por eso, cuando vienen farmacéuticos en prácticas, además de los conocimientos que se les suponen, les pido responsabilidad y sensibilidad. Sensibilidad con los pacientes y responsabilidad porque estamos trabajando con medicamentos, no con tornillos». Por ello, la preparación de los miembros del equipo es fundamental para Eduard Hidalgo: «Aquí estamos obligados a estudiar, somos como el surfista que ha de mantenerse en la cresta de la ola, porque solo así evitaremos encontrarnos en la situación de que venga un paciente pidiendo un medicamento y no sepamos cuál es». No duda incluso en afirmar que «hay más complejidad en gestionar un Servicio de Farmacia que, por ejemplo, un Servicio de Gastroenterología, porque hay compras, la custodia de los medicamentos...».

«Enfermería –sigue comentando– tiene la potestad de la administración. Nosotros no podemos. Lo que hacemos es dar información sobre el medicamento: posibles efectos secundarios, cómo hay que tomarlo, dónde avisar si hay algún problema de seguridad... Hacemos una primera visita en la farmacia, donde se valoran también las interacciones, y hemos de asegurarnos de que el paciente lo tenga muy claro. Nos ceñimos a la ficha técnica del medicamento, que es más

completa que el prospecto, y preparamos una hoja informativa con las cosas que el paciente ambulatorio debe saber y los teléfonos de contacto necesarios».

Con todo, el farmacéutico de hospital sigue siendo un sanitario «invisible». «Cuando comencé –explica Eduard Hidalgo– el farmacéutico de hospital era, más que invisible, transparente. Poco a poco lo hemos ido puliendo, pero aún hay gente que desconoce que en los hospitales hay farmacéuticos. Esta lucha la vamos ganando, pero nunca será una victoria tan clara como la de los médicos o las enfermeras y celadores».

Sorprende que sea así, porque el farmacéutico es un profesional clave en el hospital, ya que de él dependen los medicamentos que entran y que prescriben los médicos. «La Comisión de Farmacia, órgano que decide los medicamentos de que se dispone, es común para todo el tejido del Consorcio Sanitario Integral. En nuestro caso la Comisión de Farmacia se denomina Comisión del Uso Racional del Medicamento (CURM). Entre otras funciones, acepta el principio activo que se quiere utilizar y la marca, de momento, la decide Farmacia; siempre buscamos la más eficiente. La labor del Servicio de Farmacia es hacer un informe valorando si merece la pena o no disponer un determinado medicamento. En la CURM hay farmacéuticos y directores de hospital, y sus decisiones son aceptadas, en general, inmediatamente.

A la invisibilidad del farmacéutico de hospital quizás contribuya también el hecho de que los Servicios de Farmacia suelen estar en el sótano. «Todas las farmacias están en el subterráneo, porque así se facilitan las descargas de los proveedores. Si estuviéramos en otra

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

El Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Barcelona) se puso en marcha en febrero de 2010 y tiene una superficie de 46 128 m². Perteneció a la Xarxa d'Hospitals d'Utilització Pública (XHUP) de Cataluña y es un centro proveedor del Servei Català de la Salut. A efectos de organización y de gestión, el Hospital General de Hospitalet, el Hospital Sociosanitario de Hospitalet y el Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi funcionan como un único centro.



Este centro tiene la condición de hospital universitario de la Universidad de Barcelona (UB), mediante el reconocimiento del Departamento de Investigación y Universidades de la Generalitat de

Cataluña. Con esta acreditación, el centro docente pasó de ser centro colaborador con la universidad a ser hospital universitario. En él se forman más de 500 alumnos de la UB cada curso.

planta no sería práctico». Y como el movimiento es constante, «la zona de recepción siempre está llena de palés con medicamentos», lo que da al Servicio de Farmacia un aire de almacén. Eduard Hidalgo nos enseña la zona de los carros de dosis unitarias y, aunque el visitante ocasional pueda percibir un cierto caos, no es así. «La prescripción está informatizada y, aunque el error cero no existe, intentamos minimizarlo al máximo. Es un procedimiento en el que todos los Servicios estamos implicados y, en realidad, si se produce algún error, es muy difícil que llegue al paciente». En este sentido, conviene hacer un pequeño inciso sobre la fragilidad de los sistemas de seguridad de cualquier hospital. En agosto de 2020 el Hospital Moisès Broggi sufrió un ataque informático por unos *hackers* que pidieron un rescate para liberar los servidores bloqueados. Un ataque que se repitió el pasado mes de octubre, que afectó a los hospitales del Consorci Sanitari Integral (entre ellos el Moisès Broggi), y tras el cual se filtraron 54 gigas de datos en la *dark web*.

El recorrido prosigue. Vemos la cabina de flujo laminar, donde los técnicos preparan la medicación peligrosa, como los citotóxicos. Vemos también las cabinas en

las que se preparan las nutriciones parenterales, las mezclas intravenosas que no son biopeligrosas. «Todos los hospitales tienen esta cabina –comenta Eduard Hidalgo– y también tienen una zona de farmacotecnia, un laboratorio. Este hospital no cuenta con ella, porque cuando se creó no se pudo acreditar un laboratorio, pero nosotros utilizamos el laboratorio del Hospital de la Creu Roja de L'Hospitalet. La realidad es que elaboramos pocas fórmulas. El laboratorio de farmacotecnia está muy indicado en hospitales que hacen muchas fórmulas, como, por ejemplo, los hospitales pediátricos; es así en el Hospital Sant Joan de Déu o el Vall d'Hebron, de Barcelona. Los demás pedimos, en todo lo posible, que nos las preparen terceros. En nuestro caso trabajamos con las farmacias Carreras y Xalabarder».

Finalizamos la visita y, antes de que nos marchemos, Eduard Hidalgo no puede evitar repetir una idea que, como buen farmacéutico, le preocupa y ha expresado varias veces durante el recorrido: «Salvo excepciones, todos los medicamentos son malos por definición. A veces el buen médico es el que te quita medicamentos que no necesitas». ■

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

Isabel Polo Rodríguez, Susana Medina Montalvo

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica e inmunomediada, que afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes, por lo que es muy importante el mantenimiento de la respuesta terapéutica a largo plazo.

Guselkumab es un inhibidor de la interleucina 23 (IL-23), indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave que ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas, como adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2, ustekinumab en el estudio NAVIGATE, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE. Sin embargo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab con la del resto de las opciones terapéuticas disponibles hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab) y/o los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello, es importante disponer de datos que nos permitan comparar estas nuevas moléculas.

Objetivos: Llevar a cabo una revisión de las diferentes comparativas existentes, que ayuden a la toma de decisiones terapéuticas en función de su valor.

Material y métodos: Se realizó revisión narrativa de las comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC) publicadas. Se analizaron las MAIC realizadas utilizando los datos individuales de pacientes (IPD) de los ensayos clínicos aleatorizados de guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab. Se comparó la eficacia en los estudios, para el tratamiento de la psoriasis en placas

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic inflammatory disease which has a significant impact on patients' quality of life, and it is therefore vital to maintain a long-term therapeutic response.

Guselkumab is an IL-23 inhibitor indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis which has been demonstrated to be superior to alternative treatment options, such as adalimumab (in the pivotal VOYAGE 1 and 2 trials), ustekinumab (in the NAVIGATE study), and secukinumab (in the ECLIPSE trial). To date, however, there have been no randomised clinical trials to compare the efficacy of guselkumab with other treatment options that are currently available, such as other IL-17 inhibitors (ixekizumab), and/or to compare guselkumab with the new IL-23 inhibitors (tildrakizumab and risankizumab). As such, it is important to have data available that can allow us to compare these new pharmaceuticals.

Aims: To carry out a review of the different comparison studies that currently exist which aid in treatment decision-making, based on the value they can bring.

Material and methodology: A narrative review was carried out of matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) published in the literature. MAICs carried out were analysed on the basis of individual patient data (IPD) from randomised clinical trials on guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab, and risankizumab. A comparison was made between the efficacy of the trial drugs in the treatment of moderate-to-severe

Correspondencia:

S. Medina. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Correo electrónico: dramedina_derma@telefonica

moderada-grave, mediante el índice de severidad PASI (Psoriasis Area and Severity Index), cuantificado en respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100.

Resultados: La respuesta PASI 90 es mayor para ixekizumab a corto plazo, pero las respuestas PASI 75 y PASI 90 son mayores para guselkumab a largo plazo. A partir de la semana 108 la respuesta PASI 100 es numéricamente mayor para guselkumab, aunque de forma no significativa.

Las respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100 son mayores con guselkumab que con tildrakizumab en las semanas 12 y 28, de manera estadísticamente significativa.

Las diferencias de respuesta entre guselkumab y risankizumab son pequeñas y potencialmente irrelevantes desde el punto de vista clínico, aunque se observan diferencias significativas a favor de guselkumab en las semanas 4 y 16.

Conclusiones: El método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento, utilizando los datos individuales de pacientes permite obtener una información relevante para la toma de decisiones terapéuticas, en ausencia de estudios *head-to-head* entre fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. El análisis de las comparaciones indirectas entre guselkumab e ixekizumab a largo plazo muestra superioridad, tanto en la respuesta PASI 75 como en la PASI 90, para guselkumab. Frente a tildrakizumab demuestra superioridad, y las diferencias con risankizumab son clínicamente irrelevantes.

Palabras clave: Psoriasis en placas moderada-grave, guselkumab, estudios comparativos indirectos, MAIC.

plaque psoriasis on the basis of the severity indicator, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), quantified as PASI 75, PASI 90, and PASI 100 responses.

Results: The PASI 90 response is greater for ixekizumab over the short term, but both the PASI 75 and PASI 90 responses were superior for guselkumab over the long term. From week 108, the PASI 100 response is numerically greater for guselkumab, but this value is not statistically significant.

The PASI 75, 90, and 100 responses are greater for guselkumab as compared with tildrakizumab at weeks 12 and 28, with statistical significance being achieved.

The differences in response between guselkumab and risankizumab are small, and these may be clinically insignificant, although there are significant differences with guselkumab showing superiority at weeks 4 and 16.

Conclusions: The matching-adjusted indirect comparison method (MAIC), using individual patient data (IPD), makes it possible to obtain information which will be relevant for making treatment decisions despite a lack of head-to-head studies comparing biological agents used in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Analysis of indirect comparisons between guselkumab versus ixekizumab over the long term demonstrates the superiority of guselkumab at both PASI 75 and PASI 90. Guselkumab also shows superiority compared to tildrakizumab; and differences seen on comparison with risankizumab are clinically insignificant.

Keywords: moderate-to-severe plaque psoriasis, guselkumab, indirect comparative studies, MAIC

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica e inmunomediada, que afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes, por lo que es muy importante el mantenimiento de la respuesta terapéutica a largo plazo¹. En el dominio cutáneo, la forma más frecuente de presentación es la psoriasis en placas, que representa el 80-90 % de los casos. Las lesiones consisten en placas eritematosas, con descamación gruesa, acompañadas con frecuencia de prurito y dolor. La enfermedad habitualmente tiene una notoria repercusión en la calidad de vida de los pacientes, por lo que el control a largo plazo es fundamental².

Los fármacos biológicos han supuesto un importante avance en el manejo de la enfermedad psoriásica, no solo como tratamiento a corto plazo sino también para su control a largo plazo.

Guselkumab es un inhibidor de la interleucina 23 (IL-23), que actúa regulando el eje IL-23/Th17 responsable de la cascada inflamatoria y el eje Treg/Th17 que contribuye a la cronicidad de la enfermedad³. Está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave. Ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas como: adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2⁴, ustekinumab en el estudio NAVIGATE⁵, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE⁶. A su vez, risankizumab, otro fár-

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

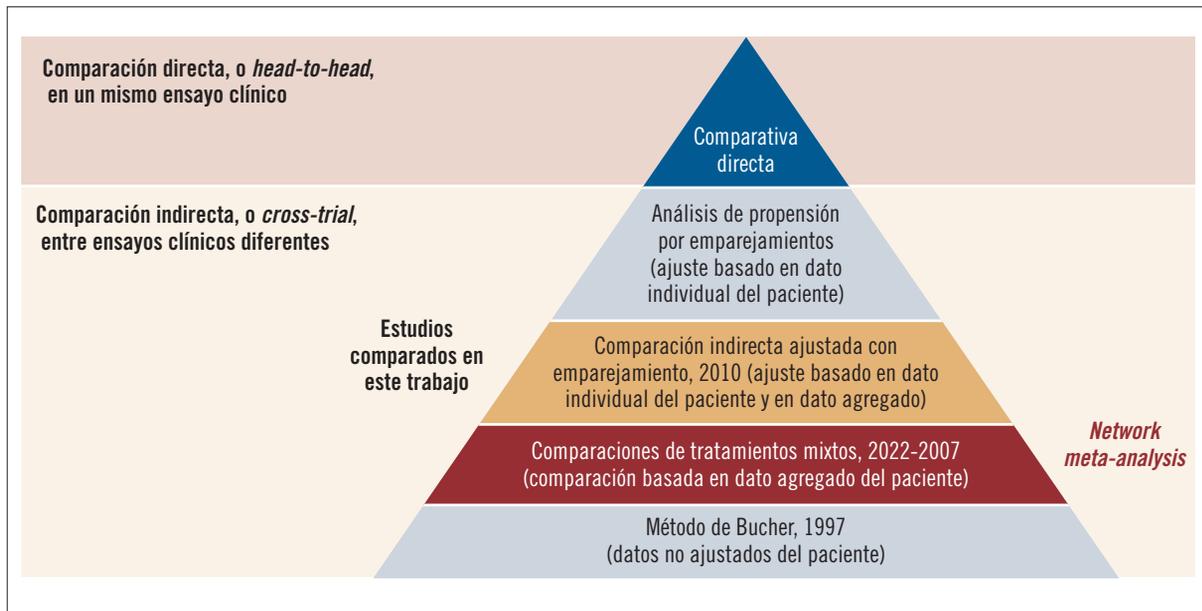


Figura 1. Jerarquía de la evidencia de métodos comparativos. (Modificada de: Coyle PK et al.¹¹)

maco inhibidor de la IL-23, ha demostrado mayor eficacia a largo plazo frente a adalimumab, secukinumab y ustekinumab^{7,8}.

Sin embargo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab frente a otras opciones terapéuticas de las que disponemos hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab), y/o los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello es importante disponer de datos que comparen la eficacia de estas nuevas moléculas, que puedan ayudar en la toma de decisiones.

El método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons* [MAIC]) permite evaluar nuevos tratamientos frente a sus alternativas, cuando no se dispone de una evaluación directa mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado^{9,10}.

Los enfoques de comparación indirecta (figura 1) usan una base de evidencia de ensayos clínicos que individualmente no contrastan todas las opciones de tratamiento, pero pueden estimar los efectos comparativos de múltiples opciones terapéuticas¹¹.

Son métodos estadísticos que se emplean para sintetizar la evidencia disponible y comparar terapias uti-

lizando los resultados de ensayos controlados aleatorizados publicados. Los métodos más utilizados para la comparación indirecta emplean datos agregados, como los de ensayos clínicos publicados, así como grupos de comparación comunes para ajustar las diferencias entre los ensayos. Este enfoque, introducido por primera vez por Bucher et al.¹² en 1997, permite incorporar datos de múltiples ensayos por tratamiento. Una extensión del método de Bucher para comparar simultáneamente múltiples tratamientos, vinculados a través de una red de comparaciones indirectas, se conoce como comparación de tratamientos mixtos, o metaanálisis en red (*network meta-analyses* [NMA])¹³. Algunas limitaciones del uso de datos agregados se pueden mitigar mediante el uso de datos individuales de pacientes (*individual patient data* [IPD]) de ensayos clínicos para algunos tratamientos, y datos agregados para los tratamientos restantes (método de comparación ajustado por emparejamiento o método ajustado por emparejamiento de reponderación)¹³.

Objetivos

Llevar a cabo una revisión de las diferentes comparativas existentes, que ayuden a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, según su valor.

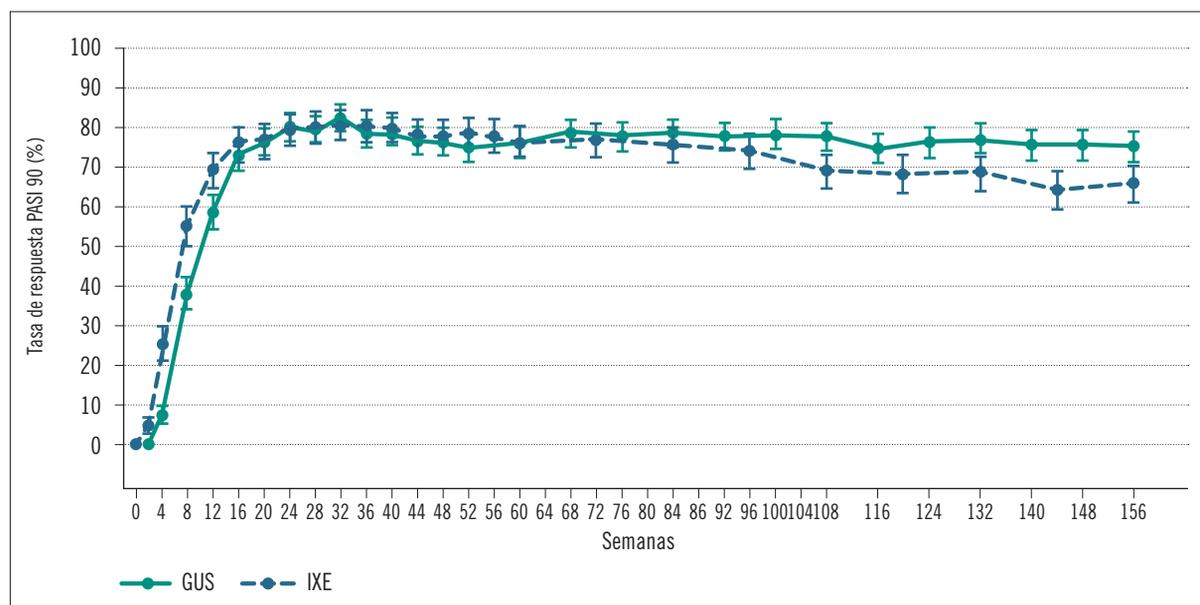


Figura 2. Comparación de respuesta PASI 90 de guselkumab frente a ixekizumab (mNRI) (Modificada de: Diels J et al.¹⁴)

Material y métodos

Se realizó revisión narrativa de las comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC) publicadas. Se analizaron las MAIC realizadas utilizando los IPD de los ensayos clínicos aleatorizados de guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab. Se comparó la eficacia en los estudios, para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, mediante el índice de severidad PASI (Psoriasis Area and Severity Index), cuantificado en las respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100. Se analizaron un total de 3 estudios: MAIC de guselkumab frente a ixekizumab¹⁴, MAIC de guselkumab frente a tildrakizumab¹⁵ y MAIC de guselkumab frente a risankizumab¹⁶.

Estudio comparativo guselkumab-ixekizumab

En el estudio comparativo indirecto de guselkumab frente a ixekizumab a largo plazo, Diels et al.¹⁴ contrastan las tasas de respuesta PASI 90 de guselkumab e ixekizumab usando los datos de los estudios comparativos pivotaes (ensayos clínicos aleatorizados, controlados y en fase III). El objetivo secundario era la comparación de las tasas de respuesta PASI 75 y PASI 100. En el estudio se empleó el método MAIC, utilizando los IPD) de los estudios VOYAGE 1 y VOYAGE 2 para guselkumab y

UNCOVER 3 para ixekizumab, a 156 semanas. Para los datos ausentes se empleó la metodología de imputación de no respondedores modificado (mNRI).

Las características basales consideradas fueron las siguientes: edad, sexo, raza, PASI, índice de calidad de vida, duración media de la psoriasis (años), peso, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal afectada (BSA) y exposición previa a agentes biológicos.

A las 12 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 90 fue menor en el grupo de guselkumab (el 58,8 frente al 69,3 %; $p=0,003$). Entre las semanas 16 y 84 no existieron diferencias de respuesta estadísticamente significativas. En la semana 108 la tasa de respuesta PASI 90 fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con guselkumab (el 77,8 frente al 69,3 %; $p=0,0091$). Estos datos fueron consistentes para la metodología mNRI, NRI e IM (*as observed*) (figura 2).

En la semana 12, con metodología mNRI, menos pacientes alcanzaron la respuesta PASI 75 en el grupo de guselkumab respecto al grupo de ixekizumab (el 80,6 frente al 88,9 %; $p=0,0017$). A partir de la semana 108, el grupo de pacientes en tratamiento con guselkumab presentaba tasas de respuesta significativamente mayores (el 90,2 frente al 83,7 %; $p=0,0078$). Para la

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

respuesta PASI 100, los datos siguieron pautas similares, aunque no fueron estadísticamente significativos, y había cierta variabilidad entre las semanas 12 y 28. De la semana 32 a la 84 no hubo diferencias significativas. A partir de la semana 108 las tasas de respuesta eran similares, con una cierta tendencia a partir de la semana 156 a favor de guselkumab (el 50,6 frente al 45 %; $p=0,1343$).

Estudio comparativo guselkumab-tildrakizumab

Guselkumab y tildrakizumab son dos inhibidores de la IL-23 que no han sido comparados en ensayos de forma directa. Para comparar las tasas de respuesta PASI más allá del periodo de inducción, Van Sanden et al.¹⁵ realizaron un estudio indirecto sobre la eficacia de guselkumab y tildrakizumab, y evaluaron la respuesta PASI usando los datos de estudios en fase III controlados y aleatorizados, ajustada por diferentes poblaciones. Utilizaron el método MAIC, con el empleo de IPD, agruparon los datos de los estudios VOYAGE 1 y VOYAGE 2 en la semana 28 para guselkumab, e incluyeron los datos agrupados de los estudios re-SURFACE-1 y re-SURFACE-2 para tildrakizumab en dosis de 100 y 200 mg en la semana 28.

Las características basales que se tuvieron en cuenta en la comparación fueron: exposición previa a tratamiento biológico, etnia (raza caucásica, asiática y otras), sexo, valor medio del PASI, peso, valores medios de calidad de vida y BSA.

El dato de PASI 90 se consideró el objetivo primario, ya que lo fue en los estudios VOYAGE 1 y 2, aunque también se valoraron las respuestas PASI 75/100. Los datos de PASI 90 y PASI 100 se compararon en las semanas 12 y 24, utilizando la metodología NRI.

Tanto en la semana 12 como en la semana 28, más pacientes del grupo de guselkumab (el 57,8 % en la semana 12 y el 77 % en la semana 28) alcanzaron una respuesta PASI 90, frente a la respuesta PASI 100 con tildrakizumab (el 36,7 % en la semana 12 y el 51,9 % en la semana 28). Los resultados para tildrakizumab 200 mg fueron similares. Respecto a las respuestas PASI 75 y PASI 100, guselkumab mostró mejores resultados de forma estadísticamente significativa (figura 3).

Estudio comparativo guselkumab-risankizumab

Tanto guselkumab como risankizumab son fármacos anti-IL-23 que han demostrado un perfil de eficacia superior al de otros biológicos en ensayos clínicos

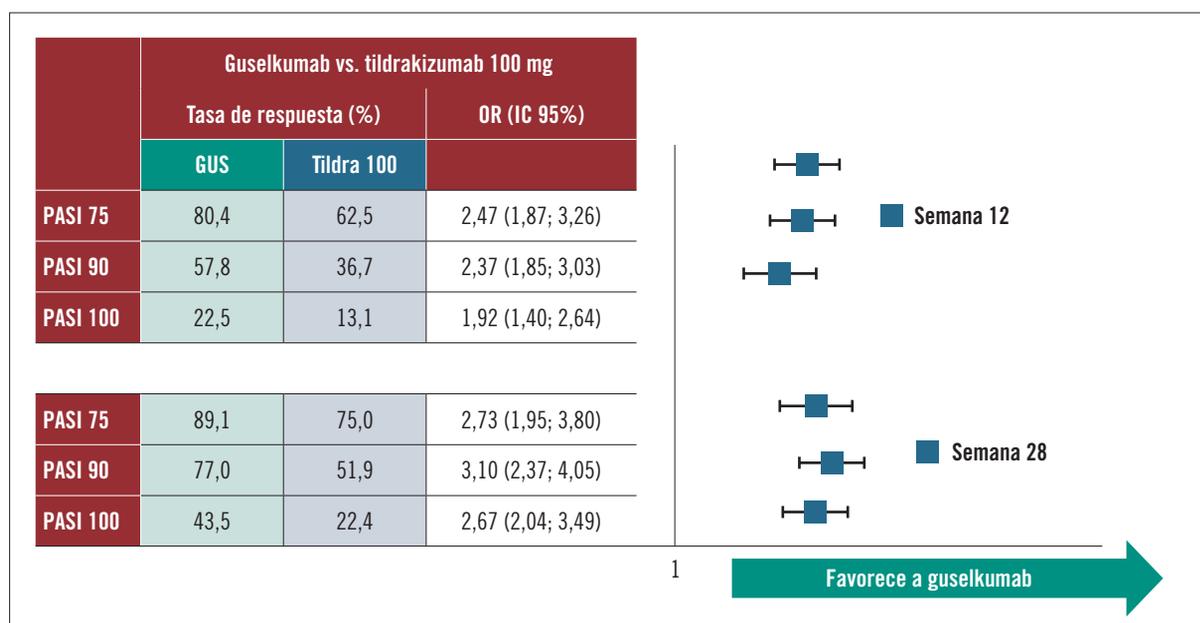


Figura 3. Comparaciones ajustadas para guselkumab frente a tildrakizumab: OR para alcanzar PAS: 75, 90 y 100 en las semanas 12 y 28 (Modificada de: Van Sanden et al.¹⁵)

aleatorizados y controlados, pero no han sido comparados entre ellos. Sanyal et al.¹⁶ realizaron un estudio comparativo de eficacia de guselkumab frente a risankizumab en la psoriasis moderada-grave utilizando el método MAIC. Este tipo de estudio fue elegido debido a la ausencia de un comparador común en los ensayos de guselkumab y risankizumab. Los datos procedían de los datos individuales de los estudios VOYAGE 1 y ECLIPSE para guselkumab y los datos resumidos de los estudios UltIMMa-1 y UltIMMa-2 para risankizumab.

Las características reportadas comunes a todos los ensayos fueron ordenadas según el impacto en la respuesta a los tratamientos, y se definieron las siguientes: edad, sexo, IMC, etnia, presencia de artritis psoriásica, escala PGA/IGA (Physician's Global Assessment Scale [PGA]/Investigator's Global Assessment Scale [IGA]), exposición previa a tratamiento biológico, PASI basal y BSA. Se seleccionaron un total de 786 pacientes, de los cuales 299 fueron excluidos al realizar el ajuste de las características disponibles, analizando una cohorte final de 487 pacientes. Los pacientes que no cumplían criterios de elegibilidad para risankizumab fueron eliminados

de los IPD. Se empleó el cambio en el dato de PASI desde el inicio del tratamiento en las semanas 4, 8, 12, 16, 28 y 40 mediante un modelo de regresión lineal. Para los datos perdidos en el grupo de risankizumab se empleó el sistema de última observación realizada (LOCF) en las semanas 28 y 40.

Finalmente, con la comparación en un total de 487 pacientes, se observó que tanto guselkumab como risankizumab ofrecían una eficacia comparable en los valores de PASI y, por tanto, las diferencias entre ambos tratamientos no fueron clínicamente relevantes, aunque hay diferencias significativas en favor de guselkumab en las semanas 4 (59,7 % guselkumab vs. 55,7 % risankizumab) y 16 (92,8 % guselkumab vs. 90,0% risankizumab) (figura 4).

Discusión

Hoy en día no disponemos de estudios comparativos directos de guselkumab frente a ixekizumab, un fármaco anti-IL-17, ni tampoco frente a otros fármacos anti-IL-23 (risankizumab y tildrakizumab). Aunque los estudios controlados aleatorizados suponen la evidencia más sólida, es importante tener la mayor informa-

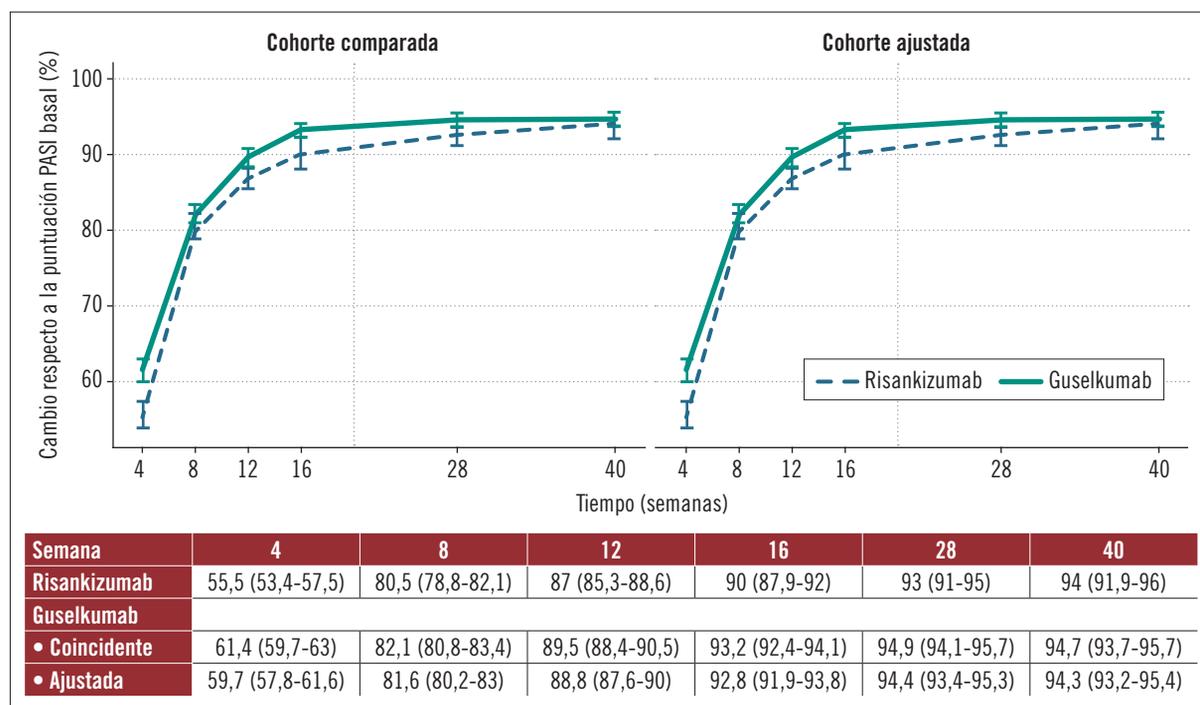


Figura 4. Porcentaje de cambio de PASI desde la semana 0 a la 40. (Modificada de: Sanyal et al.¹⁶)

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

ción posible a la hora de tomar una decisión terapéutica, y no siempre se dispone de estudios comparativos entre fármacos. Por tanto, las comparaciones indirectas son necesarias a la hora de tomar decisiones terapéuticas en los pacientes con psoriasis cuando no se dispone de comparaciones directas¹⁷.

Las revisiones sistemáticas aportan un acercamiento a la literatura con criterios predefinidos de elegibilidad. En el caso de los metaanálisis, se combinan hallazgos con modelos estadísticos. Los metaanálisis son una herramienta que ayuda a tomar decisiones basadas en el examen sistemático de la evidencia disponible, utilizando técnicas estadísticas y los datos agrupados de todos los estudios para obtener un resultado^{18,19}.

Una de las posibles críticas a las revisiones sistemáticas y a los metaanálisis es el hecho de que se basen en estudios publicados, que pueden presentar cierto grado de parcialidad. Por otro lado, los metaanálisis incluyen estudios con diferentes objetivos, diseños, tamaños y muestras. De este modo, si los estudios incluidos en el metaanálisis no son de alta calidad, este tampoco lo será^{20,21}.

Los análisis MAIC que emplean IPD se consideran una metodología muy útil para la toma de decisiones terapéuticas, en ausencia de estudios *head-to-head*¹⁸. Las comparaciones indirectas permiten, a partir de dos estudios que valoran por separado las eficacias de dos tratamientos, la comparación indirecta de la eficacia entre ambos. Para reducir sesgos se emplean los IPD cuando están disponibles los datos individuales de los pacientes de los ensayos clínicos sobre los que se realiza la comparación^{22,23}. Es frecuente que el investigador disponga de los datos individuales de los IPD en un tratamiento y de los datos agregados obtenidos de la literatura en el resto. Para estos casos se han desarrollado los análisis MAIC, que permiten ajustar diferencias en las características basales de los pacientes de los distintos estudios¹³.

Guselkumab es un inhibidor de la IL-23 indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave y de la artritis psoriásica, que ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas, como adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2⁴, ustekinumab en el estudio NAVIGATE⁵, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE⁶. Sin embargo, has-

ta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab frente al resto de las opciones terapéuticas de las que disponemos hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab), y/o comparativas entre los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello, es importante disponer de datos que comparen la eficacia de estas nuevas moléculas, que puedan ayudar en la toma de decisiones. Para realizar análisis comparativos indirectos que permitan tomar decisiones terapéuticas, se han realizado diferentes MAIC empleando IPD que comparan guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab.

El estudio de comparación indirecta de guselkumab frente a ixekizumab a 156 semanas llevado a cabo por Diels et al.¹⁴ mostró una mayor tasa de respuesta PASI 90 de ixekizumab a corto plazo, pero una respuesta significativamente mayor a largo plazo de guselkumab, tanto en términos de respuesta PASI 90 como PASI 75 (figura 2). Si consideramos la respuesta PASI 100, la tasa de respuesta de guselkumab fue mayor, aunque no de manera estadísticamente significativa, en la semana 108¹⁴.

En el estudio ECLIPSE, en fase III, aleatorizado y controlado, se comparó guselkumab frente a secukinumab, otro fármaco anti-IL-17, obteniéndose resultados similares en cuanto a la superioridad de guselkumab, respecto a la eficacia en términos de respuesta PASI 90, en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave a largo plazo⁶. El estudio IXORA-R, que comparaba ixekizumab frente a guselkumab a 24 semanas, mostró la no inferioridad de esta molécula en la respuesta cutánea y una superioridad en la respuesta ungueal²⁴. Estos datos son concordantes con los obtenidos en el análisis MAIC en los resultados a corto plazo y también con las conclusiones del NMA publicado por Armstrong et al.²⁵, en el que se analizan 71 estudios, concluyendo que ixekizumab, risankizumab y brodalumab presentan la tasa de respuesta PASI más alta al final del periodo de inducción.

En el estudio de Van Sanden et al.¹⁵ se realizó la comparación de guselkumab frente a tildrakizumab, otro fármaco anti-IL-23, mediante el método de análisis MAIC, más allá del periodo de inducción, concluyendo que las tasas de respuesta para guselkumab fueron mayores, tanto en términos de PASI 75 como PASI 90 y PASI 100 (figura 3). Du Jardin et al.²⁶ publi-

caron una revisión sistemática de la literatura y una comparación usando el método Bucher¹², en la que se observan resultados numéricamente mejores para guselkumab frente a tildrakizumab, aunque no de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, cabe mencionar críticamente que los autores emplean los resultados del grupo placebo más allá del periodo de inducción y usan un riesgo relativo para cuantificar los efectos relativos del tratamiento.

Finalmente, según el análisis de Sanyal et al.¹⁶, en el que se comparó guselkumab con risankizumab utilizando el método de análisis MAIC, se puede concluir que ambos fueron comparables en cuanto a eficacia en términos de respuesta PASI, no siendo las diferencias relevantes desde un punto de vista clínico (figura 4).

En el metaanálisis de Armstrong et al.²⁵ se obtuvo que la respuesta PASI 90 y PASI 100 fue mayor para ixekizumab, risankizumab y brodalumab al final del periodo de respuesta primaria, y que risankizumab se asoció a una mayor tasa de respuesta PASI en el periodo de mantenimiento. Los autores del metaanálisis establecen como limitaciones de sus resultados las diferencias en los diseños de los estudios que toman como referencia, las características de los pacientes, y la escasez de estudios al respecto realizados a largo plazo.

Los métodos de análisis de comparación indirecta nos permiten obtener información importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas, aunque no dispongamos de resultados procedentes de estudios *head-to-head*. La ventaja de usar MAIC es que, en el caso de los metaanálisis, hay una gran influencia del diseño de los estudios utilizados en los ensayos pivotaes. En el caso de las comparativas indirectas comentadas previamente, los datos de guselkumab se ajustan al método de análisis empleado por el competidor; por ello, se observan diferencias que, aplicando únicamente el dato (con métodos de sensibilidad utilizados diferentes), no aparecen, al igual que si no ajustamos el tipo de población en términos de características basales. Estos son dos criterios muy importantes que nos aportan los MAIC, a diferencia de los NMA.

Conclusiones

El análisis MAIC sugiere una tasa de respuesta PASI 90 mayor para ixekizumab a corto plazo, pero

significativamente mayor para PASI 90 y PASI 75 a favor de guselkumab en la respuesta a largo plazo. La respuesta PASI 100 fue similar para ambos grupos¹⁴.

Los resultados obtenidos mediante el método MAIC al comparar guselkumab frente a tildrakizumab sugieren que las tasas de respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 son mayores para guselkumab¹⁵.

No se encontraron diferencias significativas en la respuesta PASI de guselkumab frente a risankizumab. Las diferencias fueron pequeñas y, potencialmente, sin relevancia clínica¹⁶.

La limitación de los MAIC consiste en que asumen que todos los factores pronóstico se tienen en cuenta, y que las características basales, aunque ajustadas, pueden presentar factores de confusión residuales que no pueden excluirse. ■

Bibliografía

1. Yang K, Oak ASW, Elewiski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriasis arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(2): 173-192.
2. Felman S, Regnier S, Chirilov A, Hey F, Gilloteau I, Cella D. Patient-reported outcomes are important elements of psoriasis treatment decision making: a discrete choice experiment survey dermatologists in United States. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(6): 1650-1657.
3. Puig L. The role of IL23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(6): 525-534.
4. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 405-417.
5. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 418-431.
6. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10201): 831-839.
7. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018; 392(10148): 650-661.
8. Warren R, Lauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021; 184(7): 50-59.

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

9. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp.* 2012; 36(4): 173-175.
10. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2012; 36(4): 176-179.
11. Sutton A, Ades AE, Cupper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparison for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(9): 753-767.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-691.
13. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010; 28(10): 935-945.
14. Diels J, Thilacarthne P, Van Sanden S, Hassan F, Schubert A, Villacorta R. Three-year clinical efficacy of guselkumab and ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a matching adjusted indirect comparison. Disponible en: <https://www.belgiandermatology.be/files/Sponsors/MAIC-GUS-vs-IXE-3yrs-Diels-2019.pdf>
15. Van Saden S, Diels J, Schubert A. Comparative efficacy of guselkumab and tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a matching-adjusted indirect comparison. Disponible en: GUS-C-P-20-EMEA-006_Tremfya_MAIC_Poster_-_MAIC_Gus_vs_Tildra_20201104
16. Sanyal C, Situ A, Alulis S. Matching-adjusted indirect comparison of guselkumab versus risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: change in baseline PASI from week 4 to 40. Disponible en: GUS-C-P-21-DNK-002_PO SB320 MAIC of GUS vs RIS Change in Baseline PASI
17. Augustin M, Schuter C, Mert C, Nast A. The value of indirects comparisons of systemics biologics for psoriasis interpretation of efficacy findings. *Dermatol Ther.* 2022; 12: 1711-1727.
18. Cheung MWL, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016; 26(2): 121-128.
19. Shekelle P, Morton S. Principles of metaanalysis. *J Rheumatol.* 2000; 27(1): 251-253.
20. Cheung MW, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016; 26(2): 121-128.
21. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(2): 143-156.
22. Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-adjusted indirect comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. *Farm Hosp.* 2021; 45(2): 55-60.
23. Signorovitch J, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010; 28(10): 935-945.
24. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24 week efficacy and safety results from a randomized double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2021; 184(6): 1047-1058.
25. Amstrong A, Soliman A, Betts K, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative efficacy and relative ranking of biologics and oral therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021; 11(3): 885-905.
26. Du Jardin K, Hurtado López P, Lange M, McCool R, Naval SM, Quickert S. A systematic literature review and Bucher indirect comparison: tildrakizumab versus guselkumab. *J Health Econ Outcomes Res.* 2020; 7(2): 123-129.

Actualización en el tratamiento del asma grave no controlada

A. Pérez-Ricart^{1,2}, G. Cardona Peitx¹, A. Morales Triadó¹, C. Codina-Jiménez¹,
C. Martínez Rivera³, C. Quiñones Ribas¹

¹Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ²Unitat de Farmàcia. Divisió d'Acció Territorial del Medicament. Àrea Metropolitana Nord. Servei Català de Salut. Sant Cugat del Vallès (Barcelona). ³Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

RESUMEN

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de las vías respiratorias caracterizado por una obstrucción variable y/o reversible del flujo aéreo. Los tratamientos habituales son los glucocorticoides, ya sean sistémicos o inhalados; los β-adrenérgicos, de acción corta y de acción prolongada, y se han introducido anticuerpos monoclonales para aquellos pacientes con asma grave no controlada (AGNC). Omalizumab, mepolizumab, benralizumab y reslizumab han demostrado ser eficaces y seguros a corto plazo para el control del AGNC. Por su parte, omalizumab también ha demostrado un buen control de esta patología a largo plazo con una tolerabilidad adecuada. Además, también se ha incorporado dupilumab. Otros biológicos que se han investigado pero todavía con resultados no concluyentes han sido lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab, fevipirant y timapirant. Frente a la innovación terapéutica inminente y la relevancia que están adquiriendo estos tratamientos, se hace imprescindible consolidar los conocimientos fisiopatológicos del AGNC, así como los principales fármacos actualmente disponibles y los que están por llegar.

Palabras clave: Asma, alergia, eosinofilia, inhibidores de la interleucina, inmunoglobulina E.

ABSTRACT

Update on the management of severe uncontrolled asthma

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterised by variable and/or reversible obstruction to airflow. Standard treatments include glucocorticoids (either systemic or inhaled), short-acting beta-adrenergic agonists and long-acting beta-adrenergic agonists, and monoclonal antibodies, whereby the latter is reserved for patients with severe uncontrolled asthma (SUA). Omalizumab, mepolizumab, benralizumab and reslizumab have been shown to be effective and safe in the short term for achieving control in SUA. Additionally, it has been demonstrated that good long-term control of this disease can be achieved with omalizumab, with the drug being well-tolerated. Furthermore, dupilumab has also been incorporated to the list of available agents. Other biologics that have been investigated but which have yielded inconclusive results include lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab, fevipirant and timapirant. In the light of imminent innovations in treatment and the significant impact these are having, it is essential to consolidate our pathophysiological knowledge of SUA as well as the main drugs currently available, in addition to drugs in the pipeline.

Keywords: Asthma, allergy, eosinophilia, interleukin inhibitors, immunoglobulin E.

Introducción

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de las vías respiratorias causado por una hiperrespuesta bronquial acompañado de una constricción del músculo bronquial, secreciones y edema¹. El resultado es una

obstrucción del flujo aéreo (OFA), que puede ser total o parcialmente reversible de forma espontánea o gracias a la acción medicamentosa. Su prevalencia a nivel mundial oscila entre el 2 y el 12 %, siendo de un 10 % en niños y adolescentes en la Unión Europea².

Correspondencia:

A. Pérez-Ricart. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Correo electrónico: aperezri.germanstrias@gencat.cat

Los episodios de asma son más comunes en pacientes menores de 18 años y en mujeres¹. Su etiología se desconoce, aunque hay diferentes factores de riesgo que propician su desarrollo (tabla 1); entre ellos, los factores genéticos están adquiriendo cada vez más importancia, llegando a porcentajes de entre un 35 y un 95 %^{1,2}. Los factores desencadenantes son estímulos inocuos para la población general, como los aeroalérgenos perennes, algunos alimentos o fármacos. Agentes como la contaminación, las infecciones respirato-

rias de repetición y el humo del tabaco también pueden desencadenar una cascada inflamatoria que desemboque en asma.

Fisiopatología

Una vez estos factores entran en contacto con el epitelio de las vías respiratorias, se produce una respuesta inflamatoria mediada por diferentes vías. Así, mediante la activación de los linfocitos T-helper (Th₂) se producen citocinas proinflamatorias tipo 2 como varias interleucinas (IL) (IL-4, IL-5 y IL-13), que orquestan una inflamación eosinofílica y la producción de inmunoglobulina E (IgE). Las interleucinas mencionadas también pueden ser sintetizadas por células linfoides tipo 2 (ILC2), produciendo una inflamación eosinofílica por una vía diferente. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una inflamación mediada por IL-7 e interferón gamma, sin participación de Th₂^{1,2}. Como respuesta a la inflamación, y a veces independientemente de ella, los pacientes con asma pueden desarrollar una remodelación de la mucosa y submucosa de las vías respiratorias con alteraciones que conducen a un estrechamiento excesivo de la luz bronquial con OFA y a la pérdida progresiva de la función pulmonar^{1,2}.

Diagnóstico

Los síntomas guía del asma incluyen sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, tos y opresión torácica, que son variables en tiempo e intensidad, reversibles espontáneamente o con medicamentos y de predominio nocturno o de madrugada^{1,2}. Estos síntomas no son específicos del asma; de ahí la necesidad de pruebas funcionales, especialmente la espirometría, que permite valorar el grado de OFA mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC). Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción y ayuda a establecer la gravedad del asma, indicando un mayor riesgo de exacerbaciones. Otros parámetros destacados a valorar son la reversibilidad de esta obstrucción mediante varias pruebas de broncodilatación, la variabilidad de la función pulmonar midiendo la amplitud del flujo espiratorio máximo (PEF), la hiperreactividad bronquial con la prueba de provocación bronquial con manitol y, más recientemente, la fracción exhalada de óxido nítrico

Tabla 1

Factores que propician la aparición de asma y factores desencadenantes de asma²

Factores que propician la aparición de asma

Factores con nivel de evidencia A	Dieta del lactante
Factores con nivel de evidencia A/C	Consumo de tabaco durante la gestación Dieta de la madre
Factores con nivel de evidencia B	Obesidad
Factores con nivel de evidencia B/C	Prematuridad Lactancia
Factores con nivel de evidencia C	Atopia Menarquia temprana Hiperrespuesta bronquial Rinitis Edad de la madre Preeclampsia Cesárea Ictericia neonatal Función pulmonar del neonato

Factores desencadenantes de asma

Factores con nivel de evidencia A	Contaminación ambiental Antiácidos
Factores con nivel de evidencia B/C	Antibióticos
Factores con nivel de evidencia C	Aeroalérgenos Alérgenos laborales Infecciones respiratorias Tabaco Paracetamol Terapia hormonal sustitutiva

(FE_{NO}), que permite evaluar el grado de inflamación bronquial del fenotipo alérgico Th2 y, en parte, relacionado con la inflamación eosinofílica².

Clasificación

El asma se clasifica en función de la gravedad, el grado de control y el fenotipo presentado. En función de la gravedad se clasifica en cuatro categorías (intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave), que incluyen uno o varios escalones teniendo en cuenta las necesidades de tratamiento de mantenimiento para el control de los síntomas y exacerbaciones. Según el control de la enfermedad actual y la posible evolución de las exacerbaciones y la función pulmonar futuras, se clasifica en asma bien controlada, parcialmente controlada y mal controlada. Para facilitar la evaluación de este control, se dispone de cuestionarios como el Asthma Control Test (ACT) y el Asthma Control Questionnaire (ACQ)². Por último, los pacientes pueden clasificarse según su fenotipo clínico-inflamatorio, que permite distinguir entre alérgico, eosinofílico no alérgico y no T2 o neutrofílico, siendo los dos primeros los más frecuentes (tabla 2)³.

Tratamiento

El objetivo principal es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir exacerbaciones, OFA y mortalidad. Se basa en educación sanitaria, control ambiental y tratamiento farmacológico. Este último dependerá del escalón de gravedad, y se basa en el uso de medicamentos de rescate utilizados a demanda, con la combinación de fármacos de mantenimiento a partir del segundo escalón. Tradicionalmente, los medicamentos de mantenimiento incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) u orales (CO), antagonistas de los receptores de los leucotrienos, agonistas β₂-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y tiotropio; mientras que en los de rescate se encuentran los β₂-adrenérgicos de acción corta (SABA) o combinaciones de GCI y LABA utilizados a demanda^{2,3}. Recientemente se han introducido anticuerpos monoclonales para tratar a pacientes con asma grave mal controlada (tabla 3) a pesar de una buena adherencia al tratamiento previo y de una técnica inhalatoria correcta, que son el objeto de esta revisión^{2,4}.

Tabla 2

Características diferenciales entre el asma de fenotipo alérgico y eosinofílico no alérgico de inicio tardío^{2,3}

	Prevalencia en asma grave	Mecanismo de acción	Diagnóstico diferencial	Clínica	Biomarcadores
Fenotipo alérgico	40-50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de IL-4, IL-5, IL-13 • Cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE 	Sensibilización a alérgeno (<i>prick test</i> y/o IgE específica) IgE ≥30 UI	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas alérgicos • Variante grave: aspergilosis broncopulmonar alérgica 	<ul style="list-style-type: none"> • IgE específica • Citocinas Th2: IL-4, IL-5, IL-13 • Periostina • Eosinófilos y neutrófilos en esputo
Fenotipo eosinofílico de inicio tardío	25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico • Elevada producción de IL-5 	Eosinófilos en biopsias bronquiales y en esputo, a pesar de glucocorticoides a dosis altas	<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinusitis crónica y pólipos nasales • Menos síntomas alérgicos • Subgrupo: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-5 • Cisteinil-leucotrienos • Eosinófilos en sangre y esputo a pesar de corticoides a dosis altas

Tabla 3

Definición de asma grave^{2,3}

Se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas durante el último año, o CO durante al menos 6 meses del mismo periodo

La falta de control se objetiva por:

- ATC <20 o ACQ >1,5
- ≥2 exacerbaciones graves o haber recibido dos o más ciclos de CO (de ≥3 días cada uno) en el año previo
- ≥1 hospitalizaciones por exacerbación grave durante el último año
- Limitación crónica del flujo aéreo (FEV₁/FVC <0,7 o FEV₁ <80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV₁ >80 %)

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado del que se disponen más de 15 años de experiencia, que se une selectivamente a la IgE, evitando su unión con su receptor de alta afinidad y reduciendo así la cantidad libre de IgE que desencadena la cascada alérgica. Está indicado en pacientes >6 años con asma grave alérgica persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y con valores de IgE entre 30 y 1500 UI^{2,5}. La dosis se calcula a partir de las IgE basales (UI/mL) del paciente (tabla 4). El desarrollo de anticuerpos anti-omalizumab es poco frecuente³.

Los estudios pivotaes mostraron que omalizumab conseguía una reducción relativa respecto a placebo de entre el 46,1 y el 80,5 % de exacerbaciones asmáticas graves y del 19,6-57,6 % en la tasa anual de exacerbaciones asmáticas, y una mejora en la calidad de vida del 29,6 %^{3,6-12}. Además, el uso de omalizumab se acompañó de una reducción del uso de GCI y de una mejora del FEV₁, aunque este resultado no fue consistente en todos los estudios^{6,8-11,13}. Los efectos adversos más frecuentes de omalizumab son cefalea, dolor en el sitio de inyección, artralgia, infecciones de las vías altas del tracto respiratorio, dermatitis, mareo y fracturas⁵. En niños de 6 a 12 años también se observaron cefalea, dolor abdominal superior y pirexia⁵.

Los estudios de práctica clínica y varios metaanálisis confirman el mantenimiento e incremento de la efectividad de omalizumab tanto al año de tratamiento como más allá de los tres años, especialmente la tasa de exacerbaciones y las altas respuestas en la *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* o en el Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma (AQLQ)¹⁴⁻¹⁶.

La mayoría de los estudios también encuentran mejoras en el FEV₁, en el ACT, una disminución del uso de GCI y mejoras, aunque más discretas, de las exacerbaciones graves que requieren hospitalización¹⁴⁻¹⁶. A largo plazo, omalizumab presentó el mismo patrón de tolerabilidad, con una frecuencia del 4 % de efectos adversos y del 0,2 % de reacciones anafilácticas¹⁵.

En la actualidad se plantea la posibilidad de discontinuar omalizumab tras 5 años de tratamiento, ya que teóricamente la producción de IgE disminuiría hasta llegar a un equilibrio que volvería a los niveles basales a los 15 años de la discontinuación^{17,18}. Según los pocos estudios realizados hasta el momento, algunos pacientes podrían beneficiarse, aunque la población evaluada es baja y el seguimiento corto¹⁷.

Mepolizumab

Mepolizumab es un fármaco indicado como tratamiento adicional del asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. Es un tratamiento de mantenimiento que no debe utilizarse para tratar las exacerbaciones agudas del asma¹⁹. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que se une selectivamente a la IL-5, evitando la unión a su receptor, inhibiendo de este modo la señal y, por tanto, reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos²⁰.

Ha demostrado su eficacia en tres estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En dos de ellos, DREAM y MENSA, se observó una reducción relativa del riesgo de exacerbaciones graves de aproximadamente el 50 % en pacientes con asma grave eosinofílica, no adecuadamente controlada, a pesar de recibir dosis elevadas de corticoides in-

halados y/o corticoides sistémicos orales^{21,22}. Este efecto reductor de exacerbaciones fue mayor (73 %) en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ($\geq 500/\mu\text{L}$) con respecto a cifras basales de eosinófilos entre 300 y $500/\mu\text{L}$ y $<300/\mu\text{L}$. No se observó un efecto beneficioso en pacientes con niveles inferiores a $150/\mu\text{L}$. En el tercer estudio, SIRIUS, un 64 % de los pacientes tratados con mepolizumab experimentó algún grado de reducción en su dosis diaria de corticoides sistémicos, en comparación con el 44 % en el grupo placebo²³. En cuanto a la calidad de vida, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dos de los tres ensayos clínicos (MENZA y SIRIUS), las cuales pueden considerarse relevantes desde el punto de vista clínico¹⁹. Más recientemente se ha demostrado la efectividad de este fármaco tras un cambio de tratamiento en pacientes con asma grave sin respuesta completa a omalizumab²⁴. En relación con los pacientes pediátricos, destacan dos estudios doble ciego controlados con placebo donde participaron adolescentes de 12 a 17 años; el análisis combinado mostró una reducción del 40 % de las exacerbaciones en el grupo tratado con mepolizumab¹⁹.

Desde el punto de vista de la seguridad, mepolizumab presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, con una incidencia de eventos adversos de intensidad leve o moderada similar a la de placebo. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea y nasofaringitis. La frecuencia de eventos adversos graves fue del 6 %, con un porcentaje de discontinuación por este motivo del 1 %^{24,25}. Aunque un 6 % de los pacientes tratados con la dosis de 100 mg s.c. llegaron a desarrollar anticuerpos anti-mepolizumab, en la mayoría de los casos los títulos alcanzados fueron bajos y de carácter transitorio.

Mepolizumab se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años es de 100 mg administrados cada 4 semanas. En niños de 6 a 11 años la dosis recomendada es de 40 mg cada 4 semanas¹⁹ (tabla 4).

Benralizumab

Benralizumab es un fármaco indicado para pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de GCI en dosis altas y LABA. Es un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado

que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de la IL humana 5 (IL-5R α). El receptor IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos, por lo cual el tratamiento con benralizumab produce una depleción casi completa de los eosinófilos en sangre y de sus progenitores hematopoyéticos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos^{26,27}.

La eficacia de benralizumab respecto a placebo se ha evaluado y demostrado en 3 ensayos clínicos de fase 3. Estos se llevaron a cabo en un total de 2730 pacientes con asma grave eosinofílica y con dosis de 30 mg una vez cada 4 semanas para las 3 primeras dosis (inducción), y luego cada 4 u 8 semanas (mantenimiento)²⁸⁻³⁰. La tasa de exacerbaciones fue evaluada en dos de estos ensayos, los cuales demostraron que benralizumab reduce la tasa anual de exacerbaciones del asma durante 48 semanas respecto a placebo, además de mejorar significativamente el FEV₁, en particular en la subpoblación con ≥ 300 eosinófilos/ μL en sangre y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior^{28,29}. El tercer ensayo clínico evaluó la reducción de glucocorticoides y demostró que benralizumab disminuye significativamente la mediana de las dosis finales de glucocorticoides orales desde el inicio en un 75 %, en comparación con una reducción del 25 % en el grupo de placebo³⁰. Aunque en los tres ensayos se estudiaron dos pautas posológicas, la pauta posológica recomendada para el mantenimiento es cada 8 semanas ya que no se observó ningún beneficio adicional con una administración más frecuente²⁷.

Respecto a la seguridad, las frecuencias de los eventos adversos fueron similares entre cada grupo de benralizumab y el grupo placebo^{28,29}. Numerosos estudios han demostrado un adecuado perfil de seguridad con una reducción significativa del recuento de eosinófilos y clínicamente relevante¹³. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento son cefalea (8 %) y faringitis (3 %)²⁷. Sin embargo, se debe mantener la vigilancia para evaluar la aparición de efectos adversos (EA) en cualquier paciente que reciba terapia inmunomoduladora; además, la seguridad y la eficacia a largo plazo de benralizumab requieren más investigación³¹.

Cabe destacar que benralizumab es un fármaco que presenta un inicio de acción muy rápido debido a su mecanismo de acción. Se ha demostrado en estudios clínicos y de práctica clínica real que desde las primeras semanas mejora el control de los síntomas, la calidad de vida y la función pulmonar, con una reducción progresiva, e incluso eliminación, de los glucocorticoides orales¹³. Además, Liu et al. observaron una reducción de la incidencia de la sinusitis y de la bronquitis en pacientes asmáticos en su metaanálisis de evaluación de efectos adversos³¹. También la pauta posológica de benralizumab favorece la adherencia, ya que se administra cada ocho semanas mediante inyección subcutánea.

Posología y vía de administración: la dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas (tabla 4).

Reslizumab

Reslizumab es un fármaco indicado para el AGNC tipo eosinofílica en pacientes mayores de 18 años^{2,32}. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-IL-5, cuyo mecanismo de acción es impedir la unión de la IL a los receptores de superficie de los eosinófilos, promoviendo la disminución de la supervivencia y de la actividad de estas células³².

Le eficacia se ha estudiado en distintos ensayos pivotaes en pacientes con un recuento superior a 400 eosinófilos/ μ l³³⁻³⁷. Estos ensayos demostraron una reducción promedio de un 54 % de las exacerbaciones en la población general. En los estudios *post hoc* se demostró una reducción del 56 % en los pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la GINA, y una reducción del 59 % en los pacientes con asma refractaria.

En uno de los estudios pivotaes se midió la función pulmonar a través de la variable FEV₁, donde se obtuvieron mejoras estadísticamente significativas y mantenidas durante 48 semanas. Además, se midieron el ACQ y el AQLQ, mostrando igualmente mejorías durante el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que en los distintos ensayos realizados no se obtuvo una reducción de la dosis de glucocorticoides orales. Por último, cabe recalcar que en pacientes que habían fracasado con omalizumab,

actualmente hay evidencia de que reslizumab mejora el control del asma medida con ACQ en 24 semanas³⁸.

El perfil de seguridad de reslizumab es bueno, observándose como efecto adverso más frecuente la elevación de la creatinfosfocinasa en sangre, cuya elevación es transitoria y asintomática, sin causar la suspensión del tratamiento³². Menos del 1 % de los pacientes sufrieron reacciones anafilácticas. En cuanto a los efectos adversos graves, solo se notificaron en el 7 % de los pacientes; el más frecuente fue el asma, seguida de neumonía, tos, sinusitis y gripe. Durante el tratamiento con reslizumab se diagnosticó una neoplasia maligna en 24 pacientes, pero la relación con el tratamiento se consideró improbable debido al distinto origen de estas neoplasias³.

Reslizumab se administra por vía intravenosa durante 20-50 minutos cada 4 semanas a una dosis de 3 mg/kg, ajustando la dosis a las presentaciones actualmente comercializadas, viales de 100 mg y 25 mg, y no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal o hepática ni en la edad avanzada³². En pacientes embarazadas se debe evitar su uso, pero durante la lactancia se podría utilizar en caso de necesidad y siempre teniendo en cuenta la relación beneficio-riesgo de la paciente^{3,32} (tabla 4).

Anti-IL-4: dupilumab

La EMA lo ha autorizado para el tratamiento del asma grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une al receptor α de la IL-4 disminuyendo la activación de los mediadores de la inflamación tipo 2 como macrófagos y eosinófilos⁴⁰. Ha demostrado una reducción de las exacerbaciones, mejoras en la calidad de vida, del control de síntomas y de la función pulmonar medida por el FEV₁. También ha demostrado un descenso de glucocorticoides en pacientes corticodependientes, y una mejor respuesta en los casos con mayores valores de eosinófilos y FE_{NO} (fracción de óxido nítrico exhalado)².

Futuros tratamientos

Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están representadas por las terapias frente a dianas selectivas. A continuación, se repasan los tratamientos que se encuentran en una fa-

Tabla 4

Principales características de los anticuerpos monoclonales con indicación para el tratamiento del asma

Fármaco	Indicación según ficha técnica		Dianas	Pediatría	Vía	Dosificación
	Alérgica	Eosinofílica				
Omalizumab	Tratamiento adicional en asma alérgica grave persistente		Anti-IgE	≥6 años	s.c.	75-600 mg cada 2-4 semanas La dosis se determina según la IgE basal y el peso según las tablas de la ficha técnica
Mepolizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica refractaria grave	Anti-IL-5	≥6 años	s.c.	≥12 años: 100 mg/4 semanas 6-11 años: 40 mg/4 semanas
Benralizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica grave no controlada con CI a dosis altas y LABA	Anti-IL-5R α	No se han determinado la eficacia ni la seguridad en <18 años	s.c.	Inducción: 30 mg/4 semanas para las 3 primeras dosis Mantenimiento: 30 mg/8 semanas
Reslizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica grave no controlada con CI a dosis altas y otro tratamiento de mantenimiento	Anti-IL-5	No se han determinado la eficacia ni la seguridad en <18 años	i.v.	3 mg/kg/4 semanas Se ajusta la dosis a los viales comercializados según la tabla de la ficha técnica. Se administra durante 20-50 minutos
Dupilumab		Tratamiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (Fe _{No}), no controlada con CI en dosis altas y otro tratamiento de medicamento	Anti-IL4	≥6 años	s.c.	Inducción: 400 mg Mantenimiento: 200 mg/2 semanas Asma grave con CO o asma grave y dermatitis atópica o rinosinusitis crónica con poliposis nasal: Inducción: 600 mg Mantenimiento: 300 mg/2 semanas Pediatría: según peso (ficha técnica)

CI: corticoides inhalados; CO: corticoides orales; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; i.v.: por vía intravenosa; s.c.: por vía subcutánea.

Evaluación de la respuesta	Uso en IR	Uso en IH	Uso en edad avanzada	Embarazo	Lactancia	Efectos adversos más frecuentes
A las 16 semanas de iniciar el tratamiento se deberá valorar su efectividad	Sí	Sí	Sí	Evitar, a no ser que sea claramente necesario	No	Cefalea, mareo, artralgia, dolor abdominal superior y reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar, valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Cefalea, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar, valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Cefalea, faringitis, reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar	Evitar los primeros días tras el parto. Posteriormente se puede usar si procede	Elevación transitoria en sangre de la creatinfosfocinasa
La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sin datos	Sí Datos limitados en IR grave	Sí	Valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Conjuntivitis, herpes oral, eosinofilia, artralgias Reacciones en el lugar de la inyección

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Ilumetri 100 mg solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada jeringa precargada contiene 100 mg de tildrakizumab en 1 ml. Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/k producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante técnicas de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable (inyectable). La solución es transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarilla. El pH de la solución se encuentra en el intervalo de 5,7 - 6,3 y su osmolalidad entre 258 y 311 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ilumetri está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico. **4.2 Posología y forma de administración:** Ilumetri se debe administrar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis en placas. **Posología:** La dosis recomendada de Ilumetri es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4 y cada 12 semanas en adelante. En pacientes con determinadas características (p. ej. impacto de la enfermedad elevado, peso corporal ≥ 90 kg) puede ser más eficaz la dosis de 200 mg. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial inicial pueden mejorar a posteriori con la continuación del tratamiento más allá de las 28 semanas. **Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada:** No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal o hepática:** Ilumetri no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas. Para más información sobre la eliminación de tildrakizumab, ver sección 5.2. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ilumetri en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración:** Ilumetri se administra por inyección subcutánea. Se deben alternar los lugares de inyección. Ilumetri no se debe inyectar en zonas de piel afectadas por la psoriasis en placas o que sea delicada o sensible, esté amoratada, eritematosa, endurecida, hiperqueratósica o presente descamación. La jeringa precargada no se debe agitar. Cada jeringa precargada es para un solo uso. Se debe inyectar la totalidad del contenido de tildrakizumab de acuerdo con las instrucciones de uso facilitadas en el prospecto. Si el médico lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Ilumetri tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. No obstante, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de Ilumetri siguiendo las instrucciones facilitadas en el prospecto. Las instrucciones detalladas de administración figuran en el prospecto. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Infecciones activas clínicamente importantes, p. ej. tuberculosis activa (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Trazabilidad:** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado. **Infecciones:** Ilumetri puede aumentar el riesgo de infección (ver sección 4.8). Se debe proceder con precaución si se está considerando la posibilidad de utilizar Ilumetri en pacientes con una infección crónica o con antecedentes de infección grave recurrente o reciente. Se debe informar a los pacientes de que soliciten atención médica si presentan signos o síntomas sugestivos de infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección grave, el paciente se debe controlar de forma minuciosa e Ilumetri no se debe administrar hasta que la infección se resuelva. **Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento:** Antes de iniciar el tratamiento con Ilumetri, se debe evaluar a los pacientes para descartar una posible infección por tuberculosis (TB). Se debe controlar de forma minuciosa a los pacientes tratados con Ilumetri para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se ha de considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento antituberculoso antes de iniciar la administración de Ilumetri en los pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar la administración de un ciclo de tratamiento adecuado. **Hipersensibilidad:** Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Ilumetri e iniciar el tratamiento adecuado. **Vacunaciones:** Antes de iniciar el tratamiento con tildrakizumab, se debe considerar la administración de todas las vacunas pertinentes con arreglo a las pautas de vacunación vigentes. Si un paciente ha recibido una vacuna de virus o bacterias vivos, se recomienda esperar un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con tildrakizumab. Los pacientes tratados con Ilumetri no deben recibir vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento ni durante al menos las 17 semanas posteriores (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Vacunas:** No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas de microorganismos vivos o inactivados. No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos de forma concomitante con Ilumetri (ver sección 4.4). **Interacciones con el citocromo P450:** No se espera que ningún medicamento administrado de forma concomitante afecte a la farmacocinética de Ilumetri, ya que este se elimina del organismo mediante los procesos generales de catabolismo de proteínas sin participación de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y no se elimina por vía renal ni hepática. Además, Ilumetri no afecta a la farmacocinética de los medicamentos concomitantes metabolizados por las enzimas del CYP450 mediante mecanismos directos ni indirectos (ver sección 5.2). **Interacciones con otros inmunosupresores o con fototerapia:** No se han evaluado la seguridad y eficacia de Ilumetri en combinación con otros fármacos inmunosupresores, incluidos los medicamentos biológicos, ni con la fototerapia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento. **Embarazo:** No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tildrakizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ilumetri durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si tildrakizumab se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en macacos muestran que Ilumetri se excreta en la leche en concentraciones insignificantes el día 28 posnatal (ver sección 5.3). En seres humanos, los anticuerpos se pueden transferir a los recién nacidos a través de la leche durante los primeros días posteriores al nacimiento. En este breve período, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Ilumetri tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad:** No se ha evaluado el efecto de Ilumetri sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Ilumetri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor en la zona de inyección y dolor de espalda. **Tabla de reacciones adversas:** Tres estudios controlados con placebo (uno de fase 2b y dos de fase 3) se integraron para evaluar la seguridad de Ilumetri en comparación con placebo. Se evaluó a un total de 1.768 pacientes (705 pacientes con 100 mg, 708 pacientes con 200 mg y 355 pacientes con placebo). Los 355 pacientes del grupo de placebo pasaron posteriormente a recibir tildrakizumab. Las reacciones adversas (Tabla 1) se presentan según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés) y por frecuencia, conforme a la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 1. Lista de reacciones adversas:**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferente	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes

^aIncluida la nasofaringitis.

Descripción de algunas reacciones adversas: Inmunogenicidad: En los análisis agrupados de los ensayos de fase 2b y 3, el 7,3 % de los pacientes tratados con Ilumetri desarrollaron anticuerpos contra este. No se observó una asociación clara entre el desarrollo de anticuerpos contra Ilumetri y una menor eficacia y la incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento. **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:** En ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa de forma segura. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar de forma inmediata el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** L-histidina. Hidrocloruro de L-histidina monohidrato. Polisorbato 80. Sacarosa. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. La jeringa precargada sin abrir de Ilumetri se puede sacar de la nevera y conservar a una temperatura máxima de 25 °C durante un único período de hasta 30 días. Una vez sacado de la nevera y conservado en estas condiciones, se debe desechar cuando hayan transcurrido 30 días o se haya alcanzado la fecha de caducidad impresa en el envase, lo que suceda antes. En la caja se facilita un espacio para anotar la fecha en que se sacó de la nevera. Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz hasta el momento de utilización. No agitar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Solución de 1 ml en una jeringa precargada de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable de 29G x 1/2", cubierta con un capuchón de aguja y un protector de aguja rígido de polipropileno con laminado de fluoropolímero, tapón de émbolo ensamblado en un dispositivo de seguridad pasiva. Tamaño de envase de 1 jeringa precargada o 2 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ilumetri es una solución inyectable estéril contenida en una jeringa precargada. Las jeringas precargadas son para un solo uso. No agitar ni congelar la jeringa precargada. La jeringa precargada se debe sacar de la nevera 30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente (máximo 25 °C). Antes de su uso, se recomienda una inspección visual de la jeringa precargada. El líquido debe ser transparente. Su color puede variar de incoloro a ligeramente amarillo. Es posible que se vea una pequeña burbuja de aire: es algo normal. No utilizar si el líquido contiene partículas fácilmente visibles, está turbio o es claramente marrón. Se deben seguir de forma minuciosa las instrucciones de uso de las jeringas precargadas que figuran en el prospecto. 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:** Almiral, S.A. Ronda General Mitre 151, 08022 Barcelona, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/18/1323/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 17 de septiembre de 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRECIO:** Precio notificado: PVL: 3.500 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y FINANCIACIÓN:** Envase de 1 jeringa precargada. Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación Hospitalaria. Financiado por el SNS sin aportación. **Fecha de elaboración material:** Noviembre 2022.

se de desarrollo más avanzada. Entre estas terapias destacan los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear citocinas proinflamatorias como IL-13 o la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), o pequeñas moléculas como los antagonistas de la prostaglandina D2³⁹.

Anti-IL-13: lebrikizumab y tralokinumab

Lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IL-13 con alta afinidad bloqueando la señalización. Estudios iniciales de fase 2 han demostrado una mejoría del 5,5 % de la función pulmonar medida por el FEV₁, siendo significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles de periostina circulante estaban por encima de la media y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto. La tasa de exacerbaciones fue un 60 % más baja en los tratados con lebrikizumab también en el subgrupo de pacientes Th2 alto⁴¹. Sin embargo, en estudios de fase 3 lebrikizumab no confirmó los resultados positivos previos sobre la mejora de la función pulmonar³⁹.

El otro anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-13, tralokinumab, no ha logrado demostrar una reducción significativa de las exacerbaciones del asma comparado con placebo en los estudios de fase 2⁴².

Anti-TSLP: tezepelumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la TSLP, citocina implicada en la respuesta alérgica en la piel, el intestino y la parte superior e inferior del tracto respiratorio. Se han observado niveles elevados de TSLP en tejido bronquial de sujetos asmáticos⁴³. Actualmente está en ensayos de fase 3, pero en estudios fase 2 ha demostrado una reducción en la tasa de exacerbaciones superior al 60 % frente al placebo y una mejora de la función pulmonar medida por el FEV₁².

Anti-IL-33: ipetekimab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-33, otra alarmina como la TSLP, y conduce a una activación de la vía inflamatoria T2 alta en el asma. Los estudios de fase 2 con este biológico están en curso, aunque los resultados preliminares no han mostrado una eficacia adecuada en asmáticos graves cuando se asociaron con dupilumab o frente a dupilumab solo⁴⁴.

Antagonistas de la prostaglandina D2: fevipiprant y timapiprant

Fevipiprant es un antagonista del receptor de la prostaglandina D2. La activación de este receptor conduce a la migración de las células Th2, ILC2, eosinófilos y basófilos; estimula la producción de citocinas T2, y promueve la migración y diferenciación de las células epiteliales de las vías respiratorias. Algunos estudios han demostrado una reducción de los eosinófilos en esputo y en biopsias bronquiales, y una mejora de la función pulmonar y de los parámetros clínicos⁴⁵. Aunque ninguno de los dos ensayos en fase 3 ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de las exacerbaciones, sí se han observado reducciones consistentes y modestas en las tasas de exacerbaciones con la dosis de 450 mg⁴².

El tratamiento con timapiprant, otro antagonista del receptor de la prostaglandina 2, durante 12 semanas en pacientes con asma eosinofílica atópica no controlada se ha asociado con una reducción de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y con una mejora del FEV₁ (aunque no estadísticamente significativa)⁴⁶.

Hoy en día ninguno de estos fármacos ha continuado con el programa de ensayos clínicos para utilización en asma bronquial.

Consideraciones prácticas

Actualmente no se encuentran disponibles ensayos clínicos que comparen entre sí omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab y dupilumab, obteniéndose comparaciones indirectas en revisiones sistemáticas y metaanálisis como el de Bermejo et al., quienes concluyen que mepolizumab obtuvo un beneficio equivalente al de omalizumab en pacientes candidatos a ambos tratamientos. De hecho, las principales guías de práctica clínica no posicionan un tratamiento por encima de otro y dirigen el tratamiento en función del fenotipo asmático, hablándose de equivalencia o medicamentos similares donde la eficiencia de los tratamientos debería determinar la decisión final^{2,3,47}. Sin embargo, tanto la última guía de la Global Initiative for Asthma como la última *Guía Española para el Manejo del Asma* recogen diferentes aspectos a considerar que pueden ser útiles para una selección más personalizada (tabla 5). ■

Tabla 5

Recomendaciones para la selección de anticuerpos monoclonales en el asma grave no controlada

a) Recomendaciones de la Global Initiative for Asthma (GINA)⁴⁷:

AGNC

Paciente candidato a:	Factores que pueden predecir una buena respuesta:
-----------------------	---

Anti-IgE

<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización en el <i>prick test</i> o test específico IgE • IgE total en suero y peso dentro de los rangos de administración • Exacerbaciones en el año anterior 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos en sangre $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 20$ ppb + • Síntomas alérgicos + • Asma de inicio en la infancia +
--	---

Anti-IL-5/anti-5R α

<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones en el año anterior • Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$ o $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos elevados en sangre +++ • Más exacerbaciones en el año previo +++ • Asma de inicio en adulto ++ • Poliposis nasal ++
--	--

Anti-IL-4R

<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones en el año anterior • Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$ o $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 25$ ppb 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevados eosinófilos en sangre +++ • Elevado FE_{NO} +++
---	--

AGNC: asma grave no controlada; FE_{NO} : fracción exhalada de óxido nítrico.

b) Recomendaciones de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)²:

Aspectos a considerar en la selección del biológico

Bioquímicos	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de eosinófilos en sangre • Función pulmonar
Tratamiento concomitante	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de CO de mantenimiento
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de: poliposis nasal/EREA, urticaria crónica, dermatitis atópica • Enfermedades asociadas a asma: granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, neumonía eosinofílica, ABPA, esofagitis eosinofílica
Eficiencia y preferencia	Criterios de posología, preferencias de paciente y costes

Algoritmo

AGNC				
Asma Th ₂ alérgica y/o eosinofílica				
	Eosinófilos* $\geq 300/\mu\text{l}$		Eosinófilos* $< 300/\mu\text{l}$	
	Con alergia	Sin alergia	Con alergia	Sin alergia
	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización a alérgeno, y • Presencia de clínica • IgE ≥ 30 UI 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de clínica a pesar de sensibilización a alérgeno, o • No sensibilización a alérgeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización a alérgeno, y • Presencia de clínica • IgE ≥ 30 UI 	Eosinófilos $\geq 150/\mu\text{l}$

(Continúa)

Tabla 5 (continuación)

Recomendaciones para la selección de anticuerpos monoclonales en el asma grave no controlada			
Omalizumab			
Mepolizumab			
Reslizumab			
Benralizumab			
Dupilumab			
Otras consideraciones			
Mayor eficacia	Mepolizumab	≥500 eos/μl o ≥150 eos/μl si valores históricos ≥300 eos/μl	
	Reslizumab	≥400 eos/μl	
	Benralizumab	≥300 eos/μl	
	Dupilumab	≥300 eos/μl y/o FE _{no} ≥50 ppb y 150-300 eos y FENO >25 ppb	
Comorbilidades del paciente	Actualmente, para benralizumab: mala función pulmonar, poliposis, CO de mantenimiento, dificultad para acceder a Unidad de Asma por largos desplazamientos		
Valoración de respuesta			
Tiempo	Anti-IgE	6 meses	
	Anti-IL-5/anti-5Rα o dupilumab	4 meses	
Criterios de respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación en ACT ≥20 o cambio en relación con la puntuación basal ≥3 puntos • Ausencia de ingresos hospitalarios o visitas a Urgencias • Reducción de las exacerbaciones >50 % • Supresión del uso de CO o disminución de las dosis ≥50 % 		

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; ACT: Asma Control Test; AGNC: asma grave no controlada; CO: corticoides orales; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (y AINE); eos: eosinófilos; FE_{no}: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E. *Los glucocorticoides orales (GCO) a menudo suprimen los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 (eosinófilos en sangre, en esputo y FE_{no}). Determinar antes de empezar con GCO o cuando el paciente esté con la dosis más baja posible. Puede ser útil revisar valores históricos en el caso del recuento de eosinófilos en sangre.

Bibliografía

- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5(S1): S2-6.
- GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
- Servei Català de la Salut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. 2019.
- Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(5): 1-8.
- The European Medicines Agency - EMA. Xolair®. 2014. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004; 59(7): 709-717.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(2): 184-190.
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(2): 154-159.
- Solè M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001; 18(2): 254-261.
- Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002; 20(1): 73-78.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvald J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(4): 632-638. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x>
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavín R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60(3): 309-316.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5

- receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6): 1237-1244.e2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513521>
14. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5(1): 8191.
 15. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1362-1370.e2.
 16. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(5): 553-569. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>
 17. Vennera M del C, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax.* 2018; 73(8): 782-784.
 18. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Montón C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(2): 339-348.
 19. The European Medicines Agency - EMA. Nucala® assessment report. 2015; 33: 5918-5931. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219140221/anx_140221_es.pdf
 20. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Facciolo N, Zucchi L. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016; 7(6): 260-277.
 21. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9842): 651-659. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
 22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): 1198-1207.
 23. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): 1189-1197.
 24. Chapman KR, Albers FC, Chippes B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74(9): 1716-1726.
 25. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(3): 397-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1286327>
 26. Hassani M, Koenderman L. Immunological and hematological effects of IL-5(R α)-targeted therapy: an overview. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018; 73(10): 1979-1988.
 27. The European Medicines Agency - EMA. Fasenra®. 2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_es.pdf
 28. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chané P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056): 2115-2127. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408>
 29. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056): 2128-2141. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406>
 30. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2448-2458. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530840>
 31. Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(22): e15868. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31145343>
 32. The European Medicines Agency - EMA. Cinqair®. 2014. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31145343](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140820140221/anx_130850_es.pdf)
 33. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(10): 1125-1132.
 34. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5): 355-366.
 35. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma. *Chest.* 2016; 150(4): 799-810.
 36. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(6): 1572-1581.e3.
 37. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels. *Chest.* 2016; 150(4): 789-798.
 38. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(7): 2277-2283.e2.
 39. Santus P, Saad M, Damiani G, Patella V, Radovanovic D. Current and future targeted therapies for severe asthma: managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104296. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104296>
 40. Walsh GM. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma – an update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(2): 143-149.
 41. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(8): 355-361.
 42. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(1): 43-56.
 43. Ojanguren I, Martin JG, Lemiere C. Thymic stromal lymphopoietin: a promising target in the treatment of asthma? *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(10): 545-546.
 44. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Res Pract.* 2021; 7(1): 12. Disponible en: <https://asthmarp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-021-00078-w>
 45. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(9): 699-707.
 46. Singh D, Cadden P, Hunter M, Pearce Collins L, Perkins M, Pettipher R, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 46-52.
 47. Darcey J, Qualltrough A. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients - diagnosis and management. *Glob Initiat Asthma.* 2021; 214: 493-509.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". **Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSM) en combinación con la terapia de privación de andrógenos; • el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo; • el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada; • el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad haya progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. **Posología.** La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CPSM no es apropiado. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben tragar, triturar ni machucar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Riesgo de crisis epilépticas.** El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Segundas neoplasias malignas primarias.** Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%). Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria microscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida. **Uso concomitante con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C8 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionada con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. **El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT.** En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5), sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "evento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Possibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida.** **Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (80 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifamicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{min} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Possibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos.** **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino; CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-alifosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs -enzimas de conjugación glucúrica). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C_{min} disminuyó un 4% (GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)). Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiepilepticos (p. ej. carbamazepina, donazepam, fenitoína, primidona, óxido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. alicoperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucosidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento. Si alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos indeseados pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe volver a la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{min} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{min} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{min} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4%, respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos de gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina (sustrato de la sonda de enzalutamida y de forma concomitante, se observó en *in vitro*, un estado estacionario, un efecto inhibitorio leve de enzalutamida (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día) y la C_{min} de digoxina aumentó un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (p. ej. colchicina, dabigatán etexilato o digoxina) cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP.** En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC y la C_{min} de digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de BCRP. Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disipiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metoprolol, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil.** No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3, 5.6). **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo u otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3, 5.6). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratón. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales muestran que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratos y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,2% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/1000$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/10000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **1. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema MeDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica* No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: enfermedad isquémica cardíaca* No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: eritema multiforme, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas* No conocida*: migraja, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

*Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.
 *Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epileptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.
 *Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras enfermedades isquémicas cardíacas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.
 * Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.
 Descripción de reacciones adversas seleccionadas. **Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 24 (0,5%) de los 4403 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que cuatro pacientes (0,2%) que recibían placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preliminares, y los datos de un estudio de estado de ánimo. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Enfermedad isquémica cardíaca.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,9% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte. **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: <http://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Croscarmellose sodada. Estearato de magnesio. **Recubrimiento del comprimido.** Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Periodo de validez.** 4 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** **Comprimidos recubiertos con película de 40 mg.** Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un ampolio de PVC/PC/PTE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **Comprimidos recubiertos con película de 80 mg.** Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PC/PTE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Considerando su mecanismo de acción y la toxicidad embrionaria observada en ratones, Xtandi podría dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) los comprimidos de Xtandi partidos o dañados. Los comprimidos recubiertos con película no se deben machucar, partir ni triturar. La alimentación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BC Leiden, Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/113/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/113/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 05/2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP (IVA incl.) 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preconto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. *Financiación de la indicación sujeta a los criterios clínicos establecidos por el Ministerio de Sanidad. **V9_Mayo 2022**



XtandiTM
enzalutamida

COMPRESOS RECUBIERTOS
CON PELÍCULA¹

¿POR QUÉ ESPERAR? EMPIECE CON XTANDITM

PARA CONTROLAR LA PROGRESIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO^{1‡}

Indicado, para el tratamiento de hombres adultos con CPHSm en combinación con TDA, CPRC no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo, CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada y CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.¹



ANTIANDRÓGENOS DE NUEVA GENERACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO[‡]

Tratamiento [†]	Mecanismo de acción ^{1,3-8}	Indicaciones ^{1,6-8}					
		CPRCm	CPRCnm de alto riesgo	CPHSm			
				De novo alto volumen/riesgo ^{9,11}	De novo bajo volumen ^{9,11}	Recurrente alto volumen ^{9,11}	Recurrente bajo volumen ^{9,11}
Abiraterona*	Inhibidor del CYP17	✓		✓			
Enzalutamida**		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Apalutamida	Bloqueadores de la señal del receptor de andrógenos		✓	✓	✓	✓	✓
Darolutamida			✓				

Primer y único fármaco con 4 indicaciones aprobadas en todo el espectro del cáncer de próstata avanzado^{1‡}

XtandiTM
multiplica sus
indicaciones

YA DISPONIBLE

CPHSm **CPRCnm**

de novo y recurrente alto y bajo volumen¹

de alto riesgo¹



CPRCm **CPRCm**

pre-quimioterapia¹

post-quimioterapia¹



IMA-FES-XTD-2022-00227 | Octubre 2022

**En los estudios ARCHES y ENZAMET, se estratificó por volumen de la enfermedad^{9,12,13}. ¹Los antiandrógenos de nueva generación deben administrarse junto con TDA^{1,6-8}. *Administración con prednisona o prednisolona.

CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; **CPRCnm:** cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; **CPHSm:** cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **CYP17:** citocromo P 450 17 alfa hidroxilasa; **TDA:** tratamiento de privación de andrógenos.

[‡]El cáncer de próstata avanzado comprende los estadios de CPHSm, CPRCnm y CPRCm.

1. Ficha técnica XTANDITM (enzalutamida). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/>. Último acceso: Octubre 2022. 2. XTANDITM (enzalutamide) Approved by U.S. FDA for the Treatment of Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. Disponible en: <https://www.pnewsire.com/news-releases/xtandi-enzalutamide-approved-by-us-fda-for-the-treatment-of-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-300975657.html>. Último acceso: Octubre 2022. 3. Tran C, et al. Science. 2009;324:787-90. 4. Hu R, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010;5:753-64. 5. Attard G, et al. J Clin Oncol. 2008;26(28):4563-4571. 6. Ficha técnica de Zytiga (abiraterona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/111714003/P_111714003.pdf. Último acceso: Octubre 2022. 7. Ficha técnica de Erileada (apalutamida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT_1181342001.pdf. Último acceso: Octubre 2022. 8. Ficha técnica de Nubeqa (darolutamida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201432001/FT_1201432001.pdf. Último acceso: Octubre 2022. 9. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-2986. 10. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360. 11. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;381(1):13-24. 12. XTANDI EPAR assessment report, September 2018. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Último acceso: Octubre 2022. 13. Davis ID, et al. N Engl J Med. 2019;381(2):121-31. 14. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-74. 15. Sternberg CN, et al. N Engl J Med. 2020;382(23):2197-2206. 16. Penson DF, et al. J Clin Oncol. 2016;34(18):2089-106. 17. Beer TM, et al. N Engl J Med. 2014;371(5):424-34. 18. Shore ND, et al. Lancet Oncol. 2016;17(2):153-63. 19. Scher HI, et al. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.