

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN MIGRAÑA, HIPERLIPEMIAS Y ASMA

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- ▶ MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PROFILAXIS DE MIGRAÑA
- ▶ MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN HIPERLIPEMIAS
- ▶ MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA
- ▶ IDEAS CLAVE

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos son los que contienen principios activos que se obtienen a partir de material biológico, como fluidos, tejidos humanos o animales o microorganismos¹. Actualmente estos medicamentos están totalmente incorporados al arsenal terapéutico; fármacos como la epoetina, los análogos de la insulina, la hormona del crecimiento y los anticuerpos monoclonales se han introducido en terapéutica y han sustituido, en algunos casos, a los de síntesis química². Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de sistemas vivos en los que se ha implantado material genético con la tecnología del ADN recombinante, se les denomina medicamentos biotecnológicos¹.

Los medicamentos biotecnológicos han supuesto para algunas enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o para el abordaje de algunas neoplasias, un importante cambio en su pronóstico. Sin embargo, tienen un coste muy elevado. Según los datos de la consultora [IMS Health](#), los fármacos biológicos supusieron en el año 2016, el 27% del gasto de los medicamentos vendidos en Europa. Su elevado precio (hablamos de varios miles de euros por paciente) y su creciente demanda, han incrementado de forma considerable el gasto farmacéutico hospitalario, pudiendo requerir en determinados hospitales, más del 40% de los recursos farmacéuticos².

En este sentido, los biosimilares (medicamentos similares a un medicamento biológico ya comercializado y cuya patente ha caducado) pueden contribuir a disminuir el alto coste de estos tratamientos y con ello, mejorar la accesibilidad a un mayor número de pacientes, manteniendo la sostenibilidad del sistema sanitario^{1,3}.

En este boletín se recogen algunos aspectos relacionados con los medicamentos biológicos indicados en la profilaxis de la migraña, en las hiperlipemias y en el asma, patologías inicialmente diagnosticadas y tratadas en atención primaria, pero que en estadios más graves se tratan en atención especializada. Aunque son medicamentos de prescripción y dispensación exclusivamente hospitalaria, puede resultar de interés para los médicos de atención primaria conocer sus características generales, efectos secundarios y lugar en terapéutica.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La mayoría de los medicamentos biológicos utilizados actualmente en la práctica clínica contienen sustancias activas basadas en proteínas. Estas pueden presentar diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, y pueden abarcar desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como los factores de coagulación o los anticuerpos monoclonales⁴.

En comparación con los medicamentos de síntesis química, los medicamentos biológicos están compuestos por estructuras moleculares grandes y a menudo complejas, que únicamente los organismos vivos tienen capacidad de reproducir. Tanto esta complejidad como su forma de producción, pueden provocar cierto grado de variabilidad en las moléculas de un mismo principio activo e incluso entre distintos lotes del mismo medicamento. Su proceso de fabricación es muy sensible y pequeños cambios en el mismo pueden dar lugar a diferencias mínimas en su estructura; de ahí que se suele decir que "el proceso es el producto"³.

Los medicamentos biológicos se autorizan en la Unión Europea (UE) a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante un procedimiento centralizado. La legislación establece que los medicamentos biológicos, tanto los de referencia como los biosimilares, están sujetos a un seguimiento adicional particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias, por lo que en el etiquetado figura el símbolo ▼³. Las empresas que solicitan la autorización de comercialización de un medicamento biológico en la UE deben presentar un Plan de Gestión de Riesgos, que es específico para cada producto, incluyendo un Plan de Farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos. Siempre se aplican estrictos controles de calidad a fin de garantizar que, a pesar de la inherente variabilidad, los diversos lotes sean homogéneos y las diferencias no afecten a la seguridad ni a la eficacia del medicamento⁴.

Uno de los problemas que pueden presentar los medicamentos biológicos es la inmunogenicidad, es decir, la capacidad del sistema inmunitario para reconocer las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas, lo que se traduciría en falta de eficacia por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y/o reacciones anafilácticas. Sin embargo y por lo general, los medicamentos biológicos no suelen ocasionar respuesta inmunitaria o si se produce, esta es muy limitada. Las reacciones adversas de naturaleza inmunitaria (por ejemplo, reacciones relacionadas con una infusión o las aparecidas en el lugar de inyección) no suelen ser graves y es infrecuente que puedan suponer un riesgo para la vida de la persona^{1,4}.

De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología (SEN), el tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña. Asimismo estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o este ya está presente⁵⁻⁷.

Como profilaxis de primera línea, los tratamientos recomendados son: betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato o ác. valproico), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina). Y en pacientes con migraña crónica en caso de contraindicación, intolerancia o falta de respuesta, se puede usar en algunos casos toxina botulínica⁵⁻⁷.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña tres anticuerpos monoclonales: **erenumab**, **fremanezumab** y **galcanezumab**.

En la tabla 1 se pueden ver las principales características de los anticuerpos monoclonales utilizados en la profilaxis de la migraña.

Eficacia

Con los tres medicamentos se han realizado ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. La variable principal evaluada ha sido el cambio con respecto a la medida basal de los días de migraña medido entre las semanas 9-12 en pacientes que presentaban una media de 18 y 8 días de migraña crónica o episódica al mes, respectivamente⁵⁻⁷.

Erenumab. En los dos ensayos pivotaes se observa:

- migraña crónica: erenumab 70 mg reduce 2,46 (IC95%: -3,52 a -1,39) días de migraña/mes y erenumab 140 mg, 2,45 (IC95%: -3,51 a -1,38) días de migraña/mes respecto a placebo. Sin embargo, no se evidencia efecto sobre la intensidad del dolor ni los síntomas acompañantes.
- migraña episódica: erenumab 70 mg reduce 1,40 (IC 95%: -1,9, -0,9) días de migraña/mes y erenumab 140 mg, 1,9 (IC95%: -2,3, -1,4) días de migraña/mes respecto a placebo^{5,8}.

Fremanezumab. En los dos ensayos pivotaes se observa:

- migraña crónica: la pauta trimestral reduce 1,7 (IC95%: -2,44, -0,92) días de migraña/mes y con la pauta mensual reduce 1,9 (IC95%: -2,61, -1,09) días de migraña/mes respecto a placebo.
- migraña episódica: la pauta trimestral reduce 1,2 (IC95%: -1,74, -0,69) días de migraña/mes y la pauta mensual reduce 1,4 (IC 95%: -1,96, -0,90) días de migraña/mes respecto a placebo^{6,9}.

Galcanezumab. En los tres ensayos clínicos pivotaes se observa:

- migraña crónica: galcanezumab 120 mg reduce 2,09 (IC95%: -2,92, -1,26) días de migraña/mes y galcanezumab 240 mg, 1,88 (IC95%: -2,71, -1,05) días de migraña/mes respecto a placebo.
- migraña episódica: en los ensayos EVOLVE 1 y 2 se evalúa la eficacia a las 24 semanas de galcanezumab 120 mg reduce 1,92 (IC95%: -2,48, -1,37) y 2,02 (IC95%: -2,55, -1,48) días de migraña/mes respectivamente y galcanezumab 240 mg 1,76 (IC95%: -2,31, -1,20) y 1,90 (IC95%: -2,44, -1,36) días de migraña/mes respectivamente, respecto a placebo^{7,10}.

El beneficio en términos de respuesta (reducción del 50% al menos de los días de migraña mensuales, variable secundaria), con erenumab y fremanezumab se produce en uno de cada 4-6 pacientes en migraña episódica y uno de cada 6 en migraña crónica, si se compara con placebo. Con galcanezumab esta reducción se produce en uno de cada 4-5 pacientes en migraña episódica y en uno de cada 8 en migraña crónica, si se compara con placebo⁵⁻⁷.

Además, con estos tratamientos se debe evaluar el beneficio terapéutico en un plazo de 3 meses y posteriormente, valorar regularmente la necesidad de continuar el tratamiento^{11,12}.

Seguridad

El perfil de seguridad se caracteriza fundamentalmente por reacciones en el lugar de inyección y es similar entre los 3 fármacos del grupo⁵⁻⁷. En general son fármacos bien tolerados, aunque no se dispone de datos a largo plazo. La mayor incertidumbre está relacionada con los riesgos potenciales derivados de la inhibición de la acción vasodilatadora del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), en especial los efectos cardiovasculares (porque pueden empeorar una enfermedad presente o latente) y sobre el embarazo (por un posible riesgo de eclampsia) y por ello, las fichas técnicas incluyen una advertencia en el sentido de evitar su uso¹².

Lugar en terapéutica

Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes ambulatorios. La eficacia y seguridad de los 3 medicamentos es muy similar y no se puede considerar la superioridad de ninguno de ellos. Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis de migraña, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina¹¹⁻¹³.

Dado que el beneficio demostrado por los medicamentos biológicos para el tratamiento preventivo de la migraña es moderado, que no se han comparado con un control activo, que se trata de una nueva clase de anticuerpos monoclonales de la cual se desconoce la eficacia y seguridad a largo plazo y que la evidencia actual no permite establecer la secuencia de tratamientos más adecuada para la profilaxis de la migraña, parece razonable, hoy por hoy, reservar estos tratamientos biológicos para los pacientes que no hayan respondido a los otros medicamentos preventivos, que no los toleren o en quienes estén contraindicados. Además, su coste es muy superior al de las alternativas¹³.

Tabla 1. ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PROFILAXIS DE MIGRAÑA¹²

	ERENUMAB ⁵	FREMANEZUMAB ⁶	GALCANEZUMAB ⁷
Indicación financiada	Profilaxis de migraña en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.		
Mecanismo de acción	Inhibición de los efectos del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), bien bloqueándolo e impidiendo su unión al receptor (galcanezumab y fremanezumab) o bien, uniéndose al receptor (erenumab) evitando su activación. El receptor CGRP está localizado en lugares que son relevantes en la fisiopatología de la migraña, tales como el nervio trigémino. El CGRP es un neuropéptido que modula las señales nociceptivas y un vasodilatador que se ha asociado a la fisiopatología de la migraña. Se ha observado que los niveles de CGRP aumentan considerablemente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea.		
Vía y pauta de administración	Vía subcutánea 70 o 140 mg cada 4 semanas	Vía subcutánea 225 mg cada mes o 675 mg cada 3 meses.	Vía subcutánea 120 mg cada mes (primera dosis 240 mg)
	La administración la puede realizar el propio paciente u otra persona que haya sido formada		
Reacciones adversas	Las reacciones adversas notificadas para dosis de 70 mg y 140 mg respectivamente son: reacciones en el lugar de inyección (5,6/4,5%), estreñimiento (1,3/3,2%), espasmos musculares (0,1/2%) y prurito (0,7/1,8%).	Reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, induración, eritema y prurito), generalmente de intensidad leve o moderada y que se resuelven en un plazo de horas o días.	Las reacciones adversas notificadas para dosis de 120 mg y 240 mg respectivamente son: dolor en el lugar de inyección (10,1/11,6%), reacciones en el lugar de inyección (9,9/14,5%), vértigo (0,7/1,2%), estreñimiento (1/1,5%), prurito (0,7/1,2%) y urticaria (0,3/0,1%).
Interacciones	Debido a las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que haya interacciones con otros medicamentos. Se han detectado anticuerpos positivos en un porcentaje pequeño de pacientes sin que pueda concluirse sobre su efecto neutralizante.		
Poblaciones especiales	No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.		
Presentaciones y precios	Aimovig® 70 mg 1 pluma (PVL 445 €) Aimovig® 140 mg 1 pluma (PVL 445 €)	Ajovy® 225 mg 1 jeringa (PVL 498 €) Ajovy® 225 mg 3 jeringas (PVL 1494 €)	Emgality® 120 mg 1 jeringa (PVL 450 €)

Existen situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de c-LDL en las que las estatinas, junto con la intervención en el estilo de vida, obtienen resultados limitados. Asimismo, un porcentaje significativo de pacientes (entre un 10-15% en datos de práctica clínica) presentan intolerancia a estatinas, principalmente por mialgia acompañada de elevaciones significativas de creatina kinasa (CK), que pueden llegar a miositis y rhabdomiolisis en los casos más severos^{14,15}.

Los inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) **alirocumab** y **evolcumab** son un nuevo grupo de anticuerpos monoclonales con una acción hipolipemiante intensa, aunque se traduce en una modesta reducción de las complicaciones cardiovasculares en prevención secundaria^{14,16}.

El tratamiento con estatinas aumenta la concentración de la PCSK9 circulante, por lo que la combinación de estos anticuerpos con estatinas potencia su efecto^{17,18}.

En la tabla 2 se pueden ver las principales características de los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de hiperlipemias.

Eficacia

Los ensayos clínicos FOURIER¹⁹ de **evolcumab** (27.564 pacientes con un seguimiento de 26 meses) y ODYSSEY OUTCOMES²⁰ de **alirocumab** (18.924 pacientes con un seguimiento de 33 meses) son estudios realizados en pacientes en prevención secundaria y por lo tanto, de muy alto riesgo cardiovascular, en fase estable con evolcumab y en fase más aguda con alirocumab; en ambos casos, pacientes tratados con estatinas de potencia alta y que seguían con c-LDL >70 mg/dl. Los resultados en la reducción del objetivo principal definido de manera parecida en ambos estudios (reducción del conjunto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) fue similar: HR 0,85; (IC95%: 0,79-0,92) en el estudio FOURIER¹⁹ y HR 0,85; (IC95%: 0,78-0,93) en el ODYSSEY OUTCOMES²⁰.

Analizando los componentes de la variable principal, en el FOURIER el beneficio fue a expensas de infartos de miocardio no mortales, ictus isquémicos y revascularización coronaria, mientras que no se redujeron las muertes de origen cardiovascular ni las muertes totales. En el ODYSSEY OUTCOMES tampoco se redujeron las muertes cardiovasculares, pero sí los eventos cardiovasculares no mortales y las muertes totales; sin embargo, debido al análisis jerarquizado, conseguir una reducción significativa de mortalidad total estaba condicionada a conseguirla previamente en mortalidad cardiovascular. Al no ser así, no se puede considerar estadísticamente significativa a pesar de que $p < 0,05$. Parece necesario comentar que en ambos estudios se observó una reducción del c-LDL de alrededor del 50% (evolcumab) y 55% (alirocumab) que se trasladó a una modesta reducción del 1,5% y del 1,6% en eventos cardiovasculares respectivamente^{14,15}. El beneficio clínico es mayor cuando se parte de niveles de c-LDL más elevados¹⁶, aunque ninguno de los estudios ha logrado demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad total ni en la mortalidad cardiovascular¹⁹⁻²¹.

No existen datos de morbimortalidad en prevención primaria con alirocumab ni evolcumab^{14,15}.

Seguridad

Entre los efectos secundarios más frecuentes, destacan la irritación en el lugar de inyección y los síntomas de tipo gripal¹⁴⁻¹⁷. Aunque no se han identificado consecuencias adversas de presentar niveles de c-LDL muy bajos, se desconocen los efectos a largo plazo. En estudios observacionales se han asociado a un aumento del riesgo de aparición de diabetes y el seguimiento actual es todavía insuficiente para descartar el deterioro cognitivo a largo plazo^{15,16,20}. Las posibles alteraciones neurocognitivas fueron específicamente analizadas de forma aleatorizada y controlada en el estudio EBBINGHAUS²² que fue un subestudio anidado en el estudio FOURIER. No se detectaron las alteraciones neurocognitivas asociadas al tratamiento que sí se habían detectado en estudios previos^{14,21,22}.

Lugar en terapéutica

Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes ambulatorios, siempre asociados a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas y que cumplan los criterios específicos para su prescripción aprobados por Osakidetza. Debe cumplimentarse un formulario de uso (inicio y seguimiento) y confirmar de manera periódica la adherencia al tratamiento (con control a las 8 semanas del inicio y periódicamente cada 6 meses). Además, debe considerarse la suspensión del tratamiento si el paciente no lo tolera o no mejora los niveles de c-LDL a las 8 semanas o se produce una pérdida de eficacia.

No se dispone de evidencia de superioridad de un principio activo sobre otro. En prevención secundaria, las importantes reducciones del c-LDL se traducen en reducciones muy modestas de eventos cardiovasculares y no existen datos de reducción de morbimortalidad en prevención primaria^{14,15}. Por lo tanto, aunque el tratamiento con IPCSK9 puede ser muy eficaz para reducir el c-LDL y los eventos cardiovasculares de manera adicional al efecto de

las estatinas o la ezetimiba, si se tiene en cuenta su precio y la poca información que existe sobre su seguridad a largo plazo, solo es coste-efectivo para pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, verificando la adecuada adherencia al tratamiento y realizando un seguimiento periódico de la tolerancia y la consecución de los objetivos terapéuticos^{16,17,20,21}.

Tabla 2. ANTICUERPOS MONOCLONALES EN HIPERLIPEMIAS¹²

	EVOLOCUMAB ¹⁴	ALIROCUMAB ¹⁵
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia y dislipemia mixta: en combinación con la dosis máxima de estatinas con o sin otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de c-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas; o en monoterapia, con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con intolerancia o con contraindicación a estatinas. – Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros tratamientos hipolipemiantes; o en monoterapia, con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes intolerantes o con contraindicación a las estatinas. – Hipercolesterolemia familiar homocigótica a partir de 12 años de edad en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia y dislipemia mixta: en combinación con la dosis máxima de estatinas con o sin otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de c-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas; o en monoterapia, con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con intolerancia o con contraindicación a estatinas. – Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros tratamientos hipolipemiantes; o en monoterapia, con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes intolerantes o con contraindicación a las estatinas.
Mecanismo de acción	Anticuerpos monoclonales IgG2 que se unen selectivamente a la PCSK9 circulante y evitan la degradación de los receptores de LDL mediada por este enzima. Como consecuencia, se produce una disminución en los niveles de c-LDL en plasma.	
Vía y pauta de administración	Vía subcutánea cada 2 o 4 semanas. La administración la puede realizar el propio paciente u otra persona que haya sido formada.	
Reacciones adversas	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son: nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de inyección (2,2%). Efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) (0,9%).	Las reacciones adversas más frecuentes son: reacciones en el lugar de inyección (6,1%), signos y síntomas del tracto respiratorio superior (2%) y prurito (1,1%).
Interacciones	Aumenta aproximadamente un 20% el aclaramiento en pacientes con administración concomitante de estatinas, pero no es necesario ajustar la dosis de estatinas cuando se utilizan en combinación. La presentación de anticuerpos de unión anti-evolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad.	No se prevén efectos farmacocinéticos sobre otros medicamentos. El 4,8% de los pacientes tratados desarrollaron anticuerpos anti-alirocumab, pero no se identificaron problemas de seguridad específicos y en la mayoría de los casos no se asoció con pérdida de eficacia.
Poblaciones especiales	No es necesario ajustar la dosis en función del peso, ni en pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve.	No se observan diferencias significativas en la seguridad y la eficacia con el aumento de la edad. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.
Presentaciones y precios	Repatha® 140 mg 1 pluma (PVL 206,07 €) Repatha® 140 mg 2 plumas (PVL 412,15 €)	Praluent® 75 mg 2 plumas (PVL 412,15 €) Praluent® 150 mg 2 plumas (PVL 412,15 €) Praluent® 300 mg 1 pluma (PVL 412,15 €)

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis elevadas junto con un agonista β 2 de larga duración (LABA) en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo²³.

Actualmente, se dispone de varias alternativas de fármacos biológicos para el tratamiento del AGNC, tanto en el fenotipo alérgico como en el eosinofílico²⁴. Existen tres anticuerpos monoclonales comercializados que bloquean la interleucina 5 (IL-5) como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica: **mepolizumab**, **benralizumab** y **reslizumab**^{23,25,26}. Por otra parte, **omalizumab**, que se une específicamente a la IgE, está disponible como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada por IgE¹². Aproximadamente un 30% de los pacientes con asma eosinofílica también presentan signos y síntomas compatibles con asma alérgica, por lo que podrían tratarse con ambos grupos de fármacos²⁴.

En la tabla 3 se pueden ver las principales características de los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de este tipo de asma.

Eficacia

Omalizumab. En una revisión sistemática y metanálisis reciente en el que se incluyeron 7 ensayos clínicos en adultos con asma severa alérgica (n=2.159) se observó una reducción clínicamente significativa de la tasa de exacerbaciones del 37% (IC 95%; 21-50) con omalizumab respecto a placebo. En un único ensayo abierto (n=82) se observó una reducción de la administración de GCO en el grupo de omalizumab con respecto a placebo (-45% vs. +18,3%, p=0,002). En población pediátrica y adolescentes, se incluyeron 4 ensayos clínicos (n=1.551) y se observó una mejora clínicamente significativa de las tasas de exacerbaciones con omalizumab respecto a placebo, aunque no fue posible combinar los resultados de las exacerbaciones en un metanálisis (por distinta forma de medir los mismos)²⁷.

Por otra parte, una revisión sistemática de la efectividad de omalizumab en 42 estudios en vida real a corto y largo plazo en pacientes con asma severa alérgica publicados entre 2008-18, establece la efectividad de omalizumab en adultos y adolescentes a corto plazo (1 año) y hasta los 4 años de tratamiento en la reducción de exacerbaciones, mejora de los síntomas y control del asma, mejora de la calidad de vida, reducción de las hospitalizaciones y visitas a urgencias y reducción de la medicación concomitante²⁸.

Basándose en esta evidencia, el Consenso de asma grave en adultos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) establece que omalizumab mejora las exacerbaciones, la calidad de vida, el consumo de GCO y discretamente el FEV1, lo cual se ha visto confirmado en estudios en vida real²⁹.

Reslizumab. Los dos estudios pivotaes aleatorizados, multicéntricos doble-ciego y controlados con placebo [estudio N° 3082 (n=489) y estudio N° 3083 (n=464)] de 52 semanas de duración en pacientes con AGNC a pesar del tratamiento con dosis altas de GCI + LABA y/o GCO y eosinófilos $\geq 400/\mu\text{l}$, mostraron una reducción de la tasa de incidencia de exacerbaciones asmáticas por paciente/año con reslizumab respecto a placebo del 50% (RR 0,50; IC95%: 0,37 a 0,67) y 59% (RR 0,41; IC95%: 0,28 a 0,49) respectivamente, con unas reducciones absolutas de 0,9 y 1,25 exacerbaciones por paciente/año respectivamente. En ambos estudios estas reducciones fueron debidas a los episodios que requirieron glucocorticoides sistémicos > 3 días pero no se observaron diferencias con respecto al placebo en los episodios que requirieron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias^{25,30}.

Mepolizumab. Los dos estudios pivotaes aleatorizados, multicéntricos doble-ciego y controlados con placebo [estudios DREAM (n=616) y MENSA (n=576)] en pacientes con AGNC a pesar del tratamiento con dosis altas de GCI+medicación de control adicional y/o GCO y eosinófilos $\geq 300/\mu\text{l}$, de 52 y 32 semanas de duración respectivamente, mostraron una reducción de la tasa de incidencia de exacerbaciones asmáticas por paciente/año con mepolizumab respecto a placebo del 48% (RR 0,52; IC95% 0,39-0,69) y 53% (RR 0,47; IC95% 0,35-0,64) respectivamente, con unas reducciones absolutas de 1,16 y 0,91 exacerbaciones por paciente/año respectivamente.

En ambos estudios se observaron diferencias significativas con respecto al placebo en las exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias. Se observó una mayor reducción en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en el subgrupo de pacientes con eosinófilos $\geq 500/\mu\text{l}$. Además, en el estudio SIRIUS (n=135) se observó una reducción significativa de la dosis diaria de GCO en los pacientes con mepolizumab respecto a placebo^{26,31}.

Benralizumab. Los estudios pivotaes aleatorizados, multicéntricos doble-ciego y controlados con placebo SIROCCO (n=1.205) y CALIMA (n=1.306) de 48 y 56 semanas de duración respectivamente, realizados en pacientes con AGNC a pesar del tratamiento con dosis altas de GCI + LABA y/o GCO, mostraron un beneficio en la reducción de las exacerbaciones, particularmente en la subpoblación con ≥ 300 eosinófilos/ μl en sangre y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior. Esta reducción de las exacerbaciones fue del 57% (IC95%: 29-63%) en el estudio SIROCCO y del 51% (IC95%: 33-74%) en el estudio CALIMA, con reducciones absolutas de 1,28 y 0,84 exacerbaciones por paciente/año respectivamente.

Se observó una reducción significativa de las tasas de exacerbaciones que requirieron visita a urgencias/hospitalización en los pacientes que recibieron benralizumab en comparación con placebo en el estudio SIROCCO pero no en el CALIMA. Además, en el estudio ZONDA (n=220), se observó una reducción significativa de la dosis diaria de GCO en los pacientes con benralizumab respecto a placebo^{23,32}.

Seguridad

En general, el perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales utilizados en el AGNC resulta aceptable, con una incidencia de efectos adversos, en general, baja, siendo los más frecuentes: faringitis, cefalea, pirexia, reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la inyección^{22,24,25}.

Lugar en terapéutica

Mepolizumab, reslizumab y benralizumab están indicados para el AGNC de fenotipo eosinofílico. Omalizumab está indicado para el AGCN de fenotipo alérgico. En el AGNC de fenotipo mixto se pueden utilizar los 4 anticuerpos monoclonales. Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes que cumplan los criterios específicos para su prescripción aprobados por Osakidetza. Debe cumplimentarse un formulario de uso (inicio y seguimiento) y confirmar de manera periódica la adherencia al tratamiento. Además, debe considerarse la suspensión del tratamiento si el paciente no mejora el control de las exacerbaciones o los síntomas a los 6 meses de iniciar el tratamiento o en los posteriores controles de seguimiento.

Tabla 3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA¹²

	OMALIZUMAB ¹²	RESLIZUMAB ²⁵	MEPOLIZUMAB ²⁶	BENRALIZUMAB ²³
Indicaciones	Tratamiento adicional del asma alérgica mal controlado mediado por IgE en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años.	Tratamiento adicional en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave insuficientemente controlada con el tratamiento con GCI en dosis altas más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. – Mepolizumab está autorizado en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. – Reslizumab y benralizumab están autorizados solamente en adultos.		
Mecanismo de acción	Se une a la IgE y previene la unión de esta a su receptor en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica.	Unión a la interleukina 5 impidiendo la unión de esta a su receptor en la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en su producción y supervivencia (reslizumab y mepolizumab). En el caso de benralizumab por su unión directa al receptor de la IL-5.		
Vía y pauta de administración	Vía subcutánea/2-4 semanas. La administración la puede realizar el propio paciente o cuidador.	Perfusión IV/4 semanas.	Vía subcutánea/4 semanas La administración la puede realizar el propio paciente o cuidador.	Vía subcutánea/4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas. La administración la puede realizar el propio paciente o cuidador.
Reacciones adversas	Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea y reacciones en el lugar de la inyección. En niños de 6-12 años son cefalea, pirexia y dolor abdominal superior.	Aumento transitorio y asintomático de los niveles de creatina fosfokinasa (CPK). Reacciones anafilácticas < 1%. Mialgia: 0,97%.	Cefalea (20%), reacciones en el lugar de la inyección (8%) y dolor de espalda (6%). También se han descrito con frecuencia: nasofaringitis, infecciones de vías respiratorias y urinarias, reacciones de hipersensibilidad, eczema, dolor abdominal superior.	Cefalea (8,6%), faringitis (5,0%), reacciones de hipersensibilidad (3,2% en ambos brazos), pirexia (2,9%) y reacciones en el lugar de inyección (2,2%).

	OMALIZUMAB ¹²	RESLIZUMAB ²⁵	MEPOLIZUMAB ²⁶	BENRALIZUMAB ²³
Interacciones	Dado que la IgE puede estar relacionada con la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmínticos, omalizumab puede reducir indirectamente la eficacia de medicamentos antihelmínticos.	Los eosinófilos pueden estar involucrados en la respuesta inmunitaria a algunas infecciones por helmínticos, por lo que reslizumab, mepolizumab y benralizumab pueden reducir indirectamente la eficacia de medicamentos antihelmínticos. Pacientes que padezcan infecciones preexistentes por helmínticos deben ser tratados antes de comenzar el tratamiento con los inhibidores de la IL-5.		
Poblaciones especiales	La dosis varía en función de los valores de IgE basal (UI/ml) y peso del paciente. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.	No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.		
Presentaciones y precios	Xolair® 75 mg 1 jeringa (PVL 184,64 €) Xolair® 150 mg 1 jeringa (PVL 369,27 €)	Cinquaero® 25 mg 1 vial (PVL 135,75 €) Cinquaero® 100 mg 1 vial (PVL 543 €)	Nucala® 100 mg 1 jeringa/pluma (PVL 1.086 €)	Fasenra® 30 mg 1 jeringa/pluma (PVL 2.172 €)

IDEAS CLAVE

- Existe un cierto grado de variabilidad en las moléculas de un mismo principio activo e incluso entre distintos lotes del mismo medicamento biológico.
- Los nuevos medicamentos antimigrañosos deben reservarse para pacientes que no hayan respondido a otros tratamientos preventivos, no los toleren o estén contraindicados.
- La eficacia y seguridad de erenumab, fremanezumab y galcanezumab en la profilaxis de migraña es similar. La selección entre ellos se basará en criterios de eficiencia.
- Se carece de datos comparativos de los nuevos anticuerpos monoclonales respecto a otras alternativas farmacológicas para la profilaxis de migraña.
- Las importantes reducciones del c-LDL que producen evolocumab y alirocumab en prevención secundaria se traducen en reducciones muy modestas de eventos cardiovasculares y no existen datos de reducción de morbilidad en prevención primaria.
- El tratamiento con los nuevos anticuerpos monoclonales hipolipemiantes solo es coste-efectivo en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, verificando adecuadamente la adherencia, la tolerancia y los objetivos terapéuticos planteados. La selección entre ellos se basará en criterios de eficiencia.
- Los anticuerpos monoclonales están indicados en asma grave no controlada, alérgica o eosinofílica.
- La selección entre mepolizumab, reslizumab y benralizumab para el tratamiento del asma grave no controlada se basará en criterios de eficiencia.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a Asunción Aranguren, Belén Irastorza, Larraitz Leunda y Ane Ros, farmacéuticas del S^o Farmacia del Hospital Universitario Donostia, por sus acertados comentarios y sugerencias.

- Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. FMC. 2020;27(1):22-7. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1134207219302154> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. Aten Primaria. 2018;50(6):323-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656718300428> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. INFAC. 2016;24(3):17-21. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilares.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- European Medicines Agency y Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. 2019:1-35. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 62/2019. Erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-erenumab-aimovig-en-la-profilaxis-de-migraña/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 11/2020. Fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migraña/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 62/2019. Galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-galcanezumab-emgality-en-la-profilaxis-de-migraña/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- European Medicines Agency. EPAR erenumab. European Public Assessment Report de Aimovig® (erenumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- European Medicines Agency. EPAR fremanezumab. European Public Assessment Report Ajovy® (fremanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- European Medicines Agency. EPAR galcanezumab. European Public Assessment Report Emgality® (galcanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero J, et al. Grupo de Estudios de Cefaleas de la Soc. Andaluza de Neurología (SANCE). Guía oficial de cefaleas 2019 (ANEXO 2020). Disponible en: <http://www.saneurologia.org/2019/03/27/disponible-la-guia-oficial-de-cefaleas-2019/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- CIMA. AEMPS. Fichas técnicas de medicamentos. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Cuadrado E, Garrido G, Marrero P. Tratamiento de la migraña en adultos: de la crisis a la profilaxis. BIT. 2019;30(5):26-32. Disponible en: https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi7gMiZj9rvAhVNqxoKHWO7A4cQFjAAegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fscientiasalut.gencat.cat%2Fbitstream%2Fhandle%2F11351%2F4351%2FBIT_2019_30_05_cas.pdf%3Fsequence%3D5%26isAllowed%3Dy&usq=AOvVaw3BdzitXs8oNF80BT-VF14N [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 12/2020. Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. AEMPS. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-evolocumab-repatha-en-hipercolesterolemia/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 13/2020. Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. AEMPS. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-alirocumab-praluent-en-hipercolesterolemia/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Lago F, Escribano D, Párraga I. Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9. Rev Clin Med Fam. 2019;12(3):125-31. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2019000300125 [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Ascaso JF, Civeira F, Guizarro C et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) 209. Clin Investig Arterioscler. 2019;31(3):128-139. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-indicaciones-inhibidores-pcsk9-practica-clinica--S0214916819300518> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1-403.e70. Disponible en: <https://www.revvespcardiologia.org/es-guia-esc-eas-2019-sobre-el-articulo-S0300893220300403> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017; 376:1713-22. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Eng J Med. 2018; 379:2097-107. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de las dislipemias. El comprimido. 2019;24:1-19. Disponible en: https://www.elcomprimido.com/attachments/article/121/elComprimido%20n%C3%BAm%2024_dislipemias_ESP.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, EBBINGHAUS Investigators et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med. 2017; 377:633-643. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1701131> [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 1/2019. Benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. AEMPS. 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf?x51990 [Consultado: 21 de junio de 2021].
- Comisión Asesora en Farmacoterapia Castilla y León (CAFICYL). Uso de fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave no controlada. Informe CAFICYL 10/02/2021. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico 2/2018. Reslizumab (Cinqaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. AEMPS. 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinqaero-asma_EPOC.pdf?x51990 [Consultado: 21 de junio de 2021].

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

26. Informe de Posicionamiento Terapéutico V1/27102016. Mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. AEMPS. 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf?x51990 [Consultado: 21 de junio de 2021].
27. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaeck N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(49): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0> [Consultado: 21 de junio de 2021].
28. 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 May;15(5):553-569. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763137/> [Consultado: 21 de junio de 2021].
29. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch.* 2020;2(3): 158-174. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S265966362030014X> [Consultado: 21 de junio de 2021].
30. European Medicines Agency. EPAR reslizumab: European Public Assessment Report de Cinquaero®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinquaero-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
31. European Medicines Agency. EPAR mepolizumab: European Public Assessment Report de Nucala®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].
32. European Medicines Agency. EPAR benralizumab: European Public Assessment Report de Fasentra®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasentra-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultado: 21 de junio de 2021].

Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2021

Este boletín debe citarse: Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma. INFAC. 2021;29(8): 72-82.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxebarria, Julia Fernández, Isabel Fontán, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^º José López, Javier Martínez, Lorena Martínez, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Inés San José, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

