



ReFORMÚLaTE

EL QUID DE LA CUESTIÓN: ¿QUÉ QUIERES SABER SOBRE...?

Individualización terapéutica

José Germán Sánchez Hernández

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Grupo PKGen

Pregunta 1:

¿Se están haciendo niveles de otros antiinfecciosos mas allá de aminoglicosidos, vancomicina y voriconazol?

¿Es de utilidad la monitorización diaria de betalactamicos?

Respuesta:

- Existe evidencia de la utilidad de la monitorización de antibióticos con una **relación concentración/respuesta definida y elevada variabilidad interindividual/intraindividual** con :
 - Además hay que disponer de una técnica eficiente.
- Varios paneles de expertos **recomienda la TDM de linezolid, teicoplanina y β -lactámicos** en pacientes con riesgo de infradosificación/ toxicidad: Pacientes críticos, hematológicos, ancianos...

Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients	
	Recommendation and suggested sampling scheme/strategy	Target
Aminoglycosides	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	AUC-based monitoring Two samples ^b One taken 30 min after the end of infusion and the other one taken between 6 and 22 h post-infusion	AUC: 80–120 mg h/L
	C_{max} /MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	C_{max} /MIC \geq 8–10
	C_{min} monitoring ^c One sample 30 min or just before the next dosing	C_{min} Amikacin < 2.5 mg/L Gentamicin/tobramycin < 0.5 mg/L

Abdul-Aziz MH, et al. *Intensive Care Med.* 2020:1127-1153 Fratoni AJ, et al. *Pharmacotherapy.* 2021:220-233

Glycopeptides		
Teicoplanin	TDM recommendation by Panel: "YES" C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing	$C_{min} \geq 15-30$ mg/L
Vancomycin	TDM recommendation by Panel: "YES" AUC/MIC-based monitoring Two samples ^b One taken 1 h after the end of infusion and the other one taken within 1–2 h of the next infusion C_{min} monitoring for intermittent infusion One sample 30 min or just before the next dosing C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10$ mg/L $C_{min} \geq 15-20$ mg/L (severe infections) $C_{ss}: 20-25$ mg/L
Linezolid	TDM recommendation by Panel: "YES" C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	$C_{min}: 2-7$ mg/L

Abdul-Aziz MH, et al. *Intensive Care Med.* 2020:1127-1153 Fratoni AJ, et al. *Pharmacotherapy.* 2021:220-233

Respuesta:

- Aunque la TDM de los β -lactámicos ha demostrado la capacidad de **aumentar la tasa de consecución de objetivos PK/PD**, actualmente hay evidencia limitada que sugiera que conduce a mejores resultados clínicos.
- Varios paneles de expertos **recomienda la TDM de β -lactámicos en pacientes con riesgo de infradosificación/ toxicidad**: Pacientes críticos, hematológicos, ARC...

Table 4 Recommendations for therapeutic drug monitoring (TDM) for antibiotics, antifungals and antivirals in critically ill patients^a

Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients	
	Recommendation and suggested sampling scheme/strategy	Target
Beta-lactams	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 24–48 h post-initiation of therapy	100% $fT_{>MIC}$
	C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$C_{ss} > MIC$

Abdul-Aziz MH, et al. *Intensive Care Med.* 2020:1127-1153 Fratoni AJ, et al. *Pharmacotherapy.* 2021:220-233

Pregunta 2:

Un paciente con enfermedad de Crohn (EC) cambia, por ejemplo, de adalimumab a ustekinumab estando su enfermedad controlada (por RAM o adecuación, etc.), sin marcadores inflamatorios elevados. Realmente es necesaria la dosis de carga? Con un volumen de distribución relativamente bajo y un intervalo posológico que suele ser de unas 4 veces su semivida? Realmente es útil cinéticamente? O la utilidad es farmacodinámica con cargas inflamatorias altas?

Respuesta:

- El ensayo clínico pivotal para EC UNITI-1 no hace un análisis de subgrupos para pacientes con RAM a anti-TNF.

Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016:1946-1960
Sandborn WJ, et al. N Engl J Med. 2012:1519-1528
Sands WJ, et al. N Engl J Med. 2019:1201-1214

Respuesta:

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population.^a

Characteristic	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab	
	(N=247)	130 mg (N=245)	6 mg/kg† (N=249)	(N=210)	130 mg (N=209)	6 mg/kg† (N=209)	(N=133)	90 mg/12 wk (N=132)	90 mg/8 wk (N=132)
History of disease refractory to treatment with TNF antagonist — no. (%)	246 (99.6)	243 (99.2)	246 (98.8)	NA	NA	NA	61 (45.9)	59 (44.7)	58 (43.9)
No history of TNF antagonist treatment — no. (%)	NA	NA	NA	131 (62.4)	152 (72.7)	144 (68.9)	52 (39.1)	53 (40.2)	52 (39.4)
History of TNF antagonist treatment failure — no. (%)**									
Patients who received 1 drug	112 (45.3)	124 (50.6)	120 (48.2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Patients who received 2 or 3 drugs	134 (54.3)	119 (48.6)	126 (50.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Primary nonresponse	74 (30.0)	70 (28.6)	72 (28.9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Secondary nonresponse	170 (68.8)	173 (70.6)	171 (68.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unacceptable side effects	87 (35.2)	78 (31.8)	105 (42.2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Feagan, BG et al. *N Engl J Med.* 2016:1946-1960

Pregunta 2:

Un paciente con enfermedad de Crohn cambia, por ejemplo, de adalimumab a ustekinumab estando su enfermedad controlada (por RAM o adecuación, etc..), sin marcadores inflamatorios elevados. Realmente es necesaria la dosis de carga? Con un volumen de distribución relativamente bajo y un intervalo posológico que suele ser de unas 4 veces su semivida? Realmente es útil cinéticamente? O la utilidad es farmacodinámica con cargas inflamatorias altas?

Respuesta:

- El ensayo clínico pivotal para EC UNITI-1 no hace un análisis de subgrupos para pacientes con RAM.
- Por otro lado, los pacientes incluidos en el ensayo clínico presentaban en su mayoría enfermedad moderada o grave y parámetros inflamatorios elevados.

Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016:1946-1960
Sandborn WJ, et al. N Engl J Med. 2012:1519-1528
Sands WJ, et al. N Engl J Med. 2019:1201-1214

Respuesta:

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population.*

Characteristic	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab	
	(N=247)	130 mg (N=245)	6 mg/kg† (N=249)	(N=210)	130 mg (N=209)	6 mg/kg† (N=209)	(N=133)	90 mg/12 wk (N=132)	90 mg/8 wk (N=132)
Male sex — no. (%)	118 (47.8)	98 (40.0)	101 (40.6)	99 (47.1)	104 (49.8)	90 (43.1)	59 (44.4)	56 (42.4)	58 (43.9)
Age — yr	37.3±11.8	37.4±11.8	37.3±12.5	40.2±13.1	39.1±13.8	38.4±13.1	39.5±12.7	37.9±13.2	38.6±13.7
Weight — kg	71.5±17.7	68.4±17.4	69.5±19.5	74.0±19.9	74.4±21.3	71.9±18.8	72.3±17.3	70.6±16.9	70.0±19.6
Duration of disease — yr‡	12.1±8.4	11.8±8.3	12.7±9.2	10.4±9.8	8.7±8.5	8.7±8.4	10.6±9.5	10.3±8.7	9.5±8.7
CDAI§	319.0±59.7	321.0±64.7	327.6±62.0	302.2±61.7	304.1±57.0	302.2±58.9	319.1±60.8	320.4±66.7	313.1±58.0
Median C-reactive protein — mg/liter	8.5	10.4	9.9	8.5	7.4	7.8	9.6	8.8	9.1
Median fecal calprotectin — mg/kg	515.8	399.9	530.2	415.5	519.6	523.2	587.4	536.5	567.5

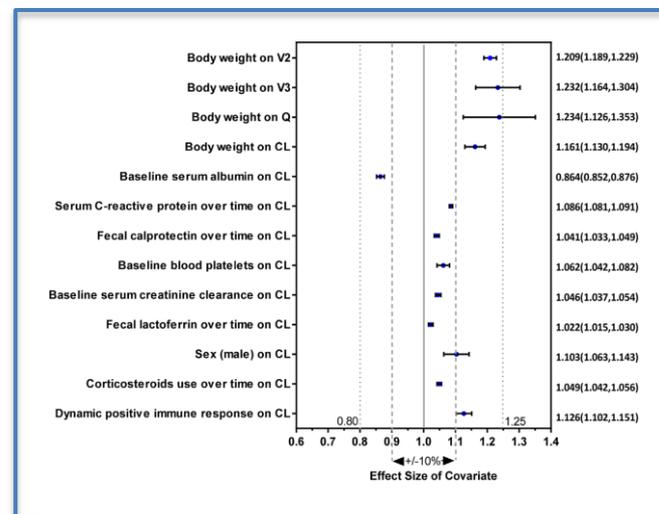
Feagan BG, et al. *N Engl J Med.* 2016;1946-1960

Respuesta:

- Parámetros que influyen en la farmacocinética de ustekinumab:
 - Peso, albúmina sérica basal y presencia de anticuerpos

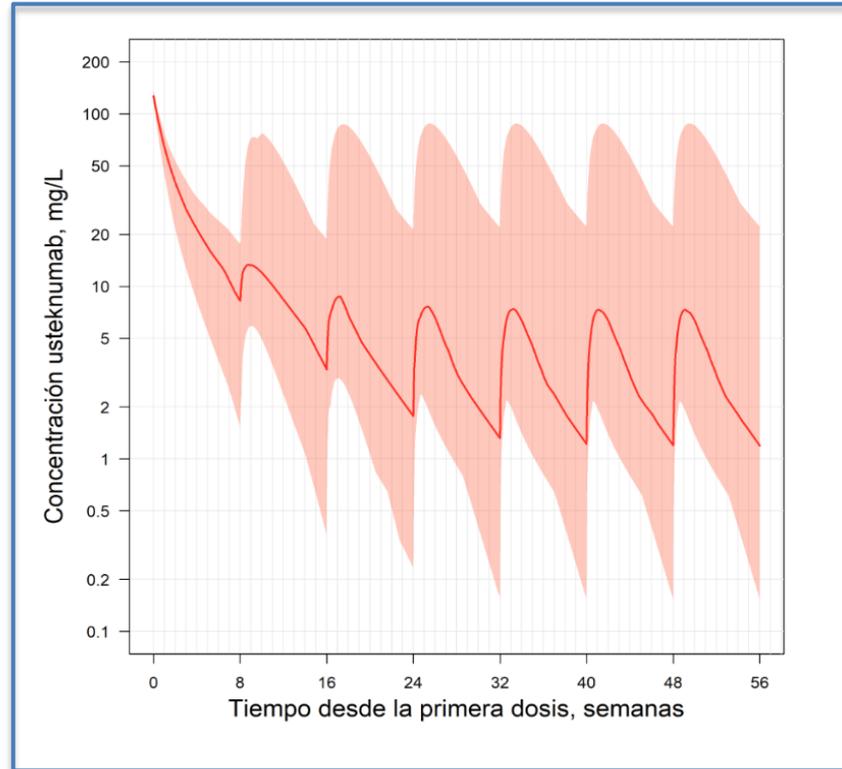
$$CL \left(\frac{L}{day} \right) = CL \left(\frac{L}{day} \right) = 0.186 \times \left(\frac{BWT}{71.2} \right)^{0.641} \times \left(\frac{BALB}{4.1} \right)^{-1.64} \times 1.08^{SEX} \times 1.14^{IRPD}.$$

Parameter ^a	Estimate ^c
CL (L/day) ^b	0.186 (1.68)
BWT on CL	0.641 (7.52)
BALB on CL	-1.64 (7.78)
SEX on CL	1.08 (2.12)
IRPD on CL	1.14 (3.31)
Q (L/day) ^c	0.157 (10.2)
BWT on Q	0.631 (41.2)
V2 (L) ^d	3.01 (0.815)
BWT on V ₂	0.592 (4.74)
V3 (L) ^e	1.43 (3.39)
BWT on V ₃	0.667 (16.4)
K _a (1/day)	0.142 (3.88)



Xu Y, et al. *J Clin Pharmacol.* 2020:889-902

Wang Z, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2022:323-335



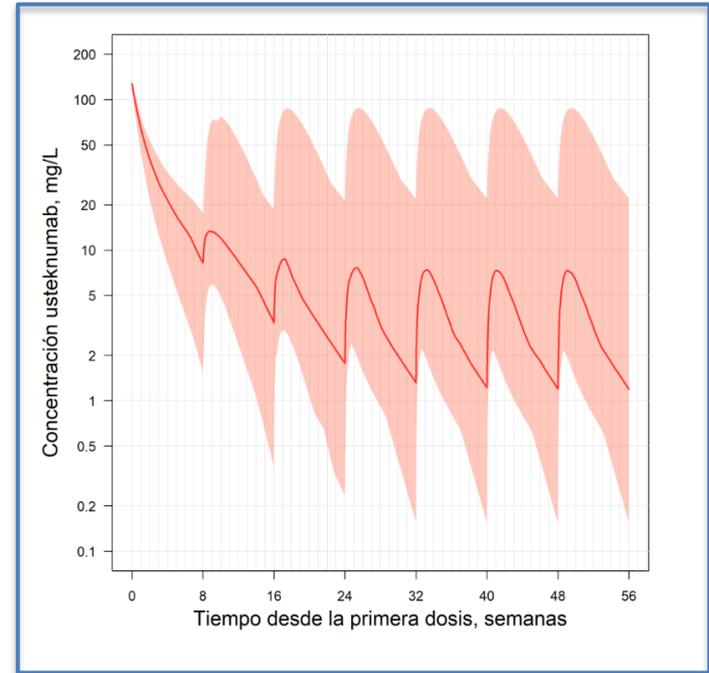
Simulación realizada a partir de XU Y, et al. J Clin Pharmacol. 2020:889-902

Respuesta:

- Es probable que un paciente con dosis elevadas de anti-TNF o necesidad de concentraciones elevadas para el control de la enfermedad encontremos infradosificación con ustekinumab.
- Debemos tener en cuenta que ustekinumab presenta **menor inmunogenicidad** y esta además presenta menor impacto en la cinética

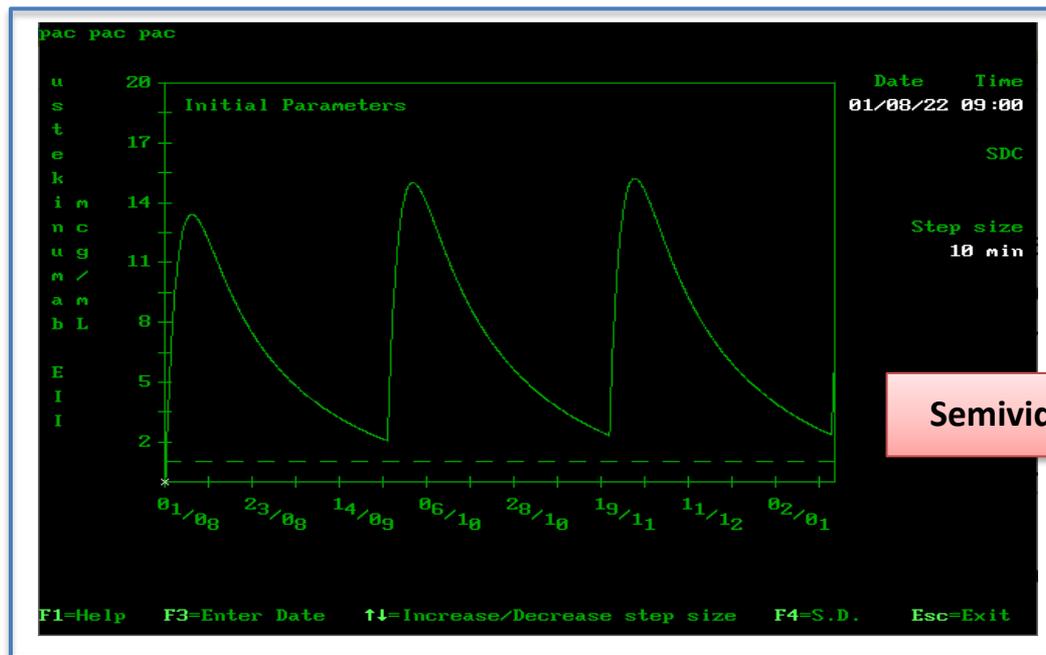
XU Y, et al. J Clin Pharmacol. 2020:889-902

Wang Z, et al. Br J Clin Pharmacol. 2022:323-335



Respuesta:

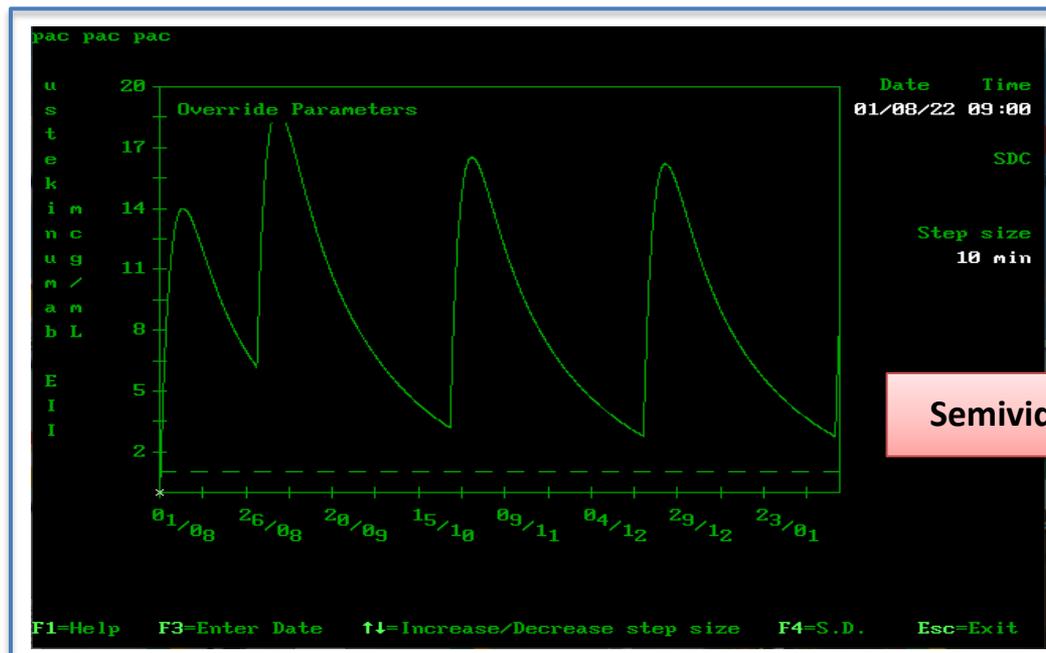
- Simulaciones de la pauta de 90 mg cada 8 semanas para un paciente de 70 Kg y albúmina sérica de 4,4 g/dL.



Semivida: 18 días

Respuesta:

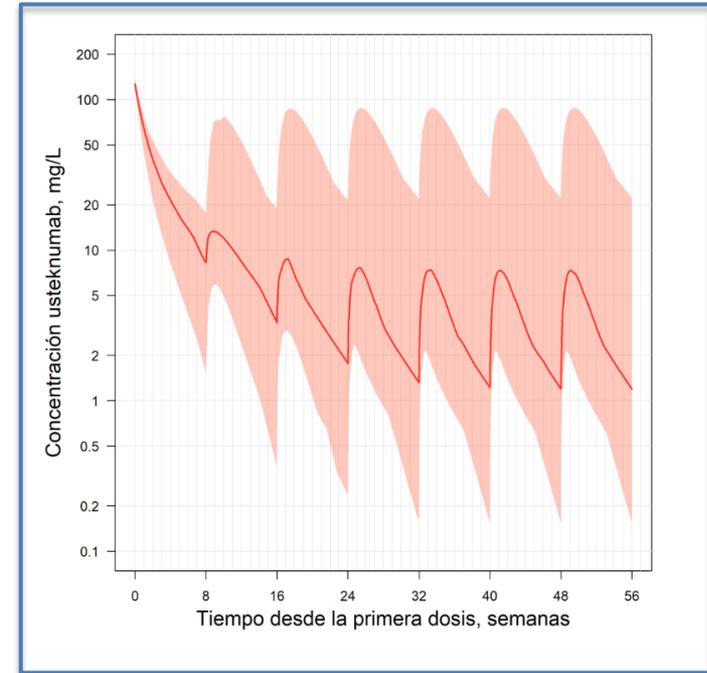
- Simulaciones de la pauta de 90 mg SC semana 0, 4 y posteriormente cada 8 semanas para un paciente de 70 Kg y albúmina sérica de 4,4 g/dL.



Semivida: 18 días

Conclusión:

- No existe ningún estudio que avale el cambio a ustekinumab sin inducción en pacientes con buena respuesta a anti-TNF.
- Sin embargo, parece plausible que en aquellos pacientes con enfermedad luminal y remisión clínica, endoscópica y bioquímica, sea posible iniciar la terapia con ustekinumab con la pauta de mantenimiento.
- Importancia de la TDM en el manejo del inicio de tratamiento.



Pregunta 3:

En paciente embarazada en tratamiento con adalimumab SC, con mal control de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ¿Hay alguna evidencia de que niveles del fármaco menores alcancen concentraciones menores en el feto (se beneficiaría de espaciar)? ¿Se recomendaría igualmente suspender en el tercer trimestre?

Respuesta:

- Recomendaciones generales:

TABLA 2. EMBARAZO Y LACTANCIA

	EMBARAZO	LACTANCIA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
Adalimumab	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Uso seguro	20-24 semanas de embarazo.
Golimumab	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento.	Datos disponibles escasos; posiblemente seguro en primer trimestre
Infliximab	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Uso seguro	Hasta la semana 30 de embarazo.

GRUPO GTEII. SEFH. Guía de práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. 2022

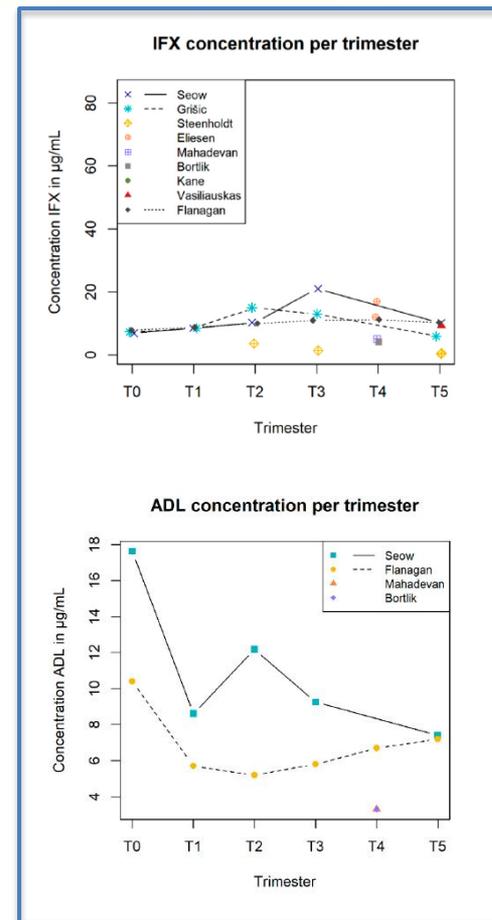
Respuesta:

- Sin embargo, **los brotes de EII son un factor de riesgo de eventos adversos tanto para el feto** (mayor probabilidad de parto prematuro y bajo peso al nacer) **y para la madre** (parto por cesárea y eventos tromboembólicos).
- Farmacocinética de anticuerpos monoclonales durante el embarazo:
 - Relación inversa entre el tiempo desde la última exposición a anti-TNF y la concentración en el cordón umbilical/bebé y en la sangre periférica de la madre en el momento del nacimiento.
 - **Transferencia transplacentaria** eficiente y activa de moléculas de IgG a través de la placenta en el segundo y tercer trimestre a través del sistema receptor FcRn.
 - **Disminución del aclaramiento** de infliximab un 12% en el segundo trimestre y un 15% durante el tercer trimestre.

Wiersma TK, et al. *Pharmaceutics*. 2022; 12:41

Grisic AM, et al. *United European Gastroenterol J*. 2021; 91–101.

Stone RH, et al. *J Clin Toxicol*. 2014 Aug;4(4):209



Conclusión:

- Los anti-TNF son fármacos **seguros** que pueden administrarse durante el embarazo:
 - Algunas recomendaciones indican suspender en el tercer trimestre.
- Debe evaluarse caso por caso la **relación beneficio/ riesgo de seguir tratando a la madre** durante el tercer mes de embarazo.
- Es recomendable un **seguimiento usando la monitorización y ajustar la dosis** a concentraciones objetivo previas al embarazo, incluso a concentraciones en el límite inferior del margen terapéutico.
 - Valorar regímenes posológicos que permitan parto al final del intervalo terapéutico.
- **Monitorizar riesgo infeccioso** en el recién nacido y evitar el uso de vacuna vivas durante los primeros 6-8 meses de vida.

Pregunta 4:

¿Crees que tiene utilidad la monitorización farmacocinética de 5-fluorouracilo (5-FU), más allá del genotipado de DPYD, para el ajuste de dosis de regímenes basados en fluoropirimidinas?

Respuesta:

- Diferentes documentos de consenso recomiendan el **genotipado de DPYD antes de iniciar el tratamiento** (nivel de evidencia IA). Nos predice una potencial toxicidad al fármaco antes de exponer al individuo.
- Problema: **poca relación con concentraciones plasmáticas**. Individuos con perfil genético *wild-type* podrían presentar niveles plasmáticos altos de 5FU y toxicidad. Medición muy compleja: equipo y personal muy especializado.

Table 4 Dosing of fluoropyrimidines according to DPD phenotype based on genotype

Phenotype	Genotype	Implications	Dosing recommendation
Normal metabolizer (Activity score 2)	Wild-type (absence of mutation)	Normal DPD activity and normal risk for fluoropyrimidine toxicity	According to the data sheet
Intermediate metabolizer (activity score 1–1.5)	Wild-type allele and mutated allele (*2A or *13 or c.2846A>T or HapB3) Two mutated alleles (c.2846A>T or HapB3)	Decreased DPD activity (30–70%) and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidines	Reduce starting dose by 50% followed by titration of dose based on toxicity or pharmacokinetics
Poor metabolizer (Activity score 0–0.5)	Two mutated alleles (*2A or *13) One mutated allele (*2A or *13) and one mutated allele (c.2846A>T or HapB3)	Complete or almost complete DPD deficiency and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidines	Contraindicated treatment with fluoropyrimidines; look for alternative agents*

García-Alfonso P, et al. *Clin Transl Oncol*. 2022;483-494.

Respuesta:

- Elevada variabilidad inter/intraindividual.
- Justificación de la monitorización:
 - Farmacocinética saturable y dependiente del ritmo circadiano. Gran influencia de perfil genético.
 - Riesgo de toxicidad elevada.
 - Gran perjuicio clínico si infradosificación.
- Estudios muestran que con la monitorización **se aumenta la tasa de respuesta** (33,7% vs 18,3%), sin embargo esto no se correlaciona con un aumento significativo de la supervivencia.
- **Disminución significativo de la toxicidad.**

Porta-Oltra B, et al. Farm Hosp. 2021 Dec 22;45(7):45-55.

Schmulenson E, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021:1407-1422.

Conclusión:

- Existe evidencia de la utilidad de la monitorización farmacocinética de 5-FU, sobre todo en aquellos metabolizadores intermedios de DPYD

Pregunta 5:

¿Cuál es el papel del genotipado a priori de algunos CYP para fármacos como voriconazol, si luego se van a hacer niveles para su monitorización, y además va a tardar unos días y para cuando salga el resultado, es probable que el paciente ya lleve al menos 1-2 días de tratamiento?

Respuesta:

- El genotipado presenta una serie de inconvenientes como la complejidad de la determinación, tiempo de respuesta, entre otros.
- Además, las posibles interacciones a nivel de los CYP aumenta la complejidad: inductores, inhibidores, sustratos...
- Si disponemos del **genotipado previo al inicio de tratamiento** nos permite seleccionar a priori la dosis óptima o contraindicación:
 - En ocasiones no hay una relación directa genotipo/concentraciones plasmáticas.
- La monitorización temprana proactiva permite rápidamente observar el fenotipo del individuo y permite ajustar el tratamiento de una manera objetiva.
- En caso de no disponer la monitorización se debe individualizar el tratamiento según farmacogenética/clínica/toxicidad.

Opinión de ponente

Pregunta 6:

¿Con qué concentraciones sanguíneas de tacrolimus se puede considerar intoxicación y por lo tanto recomendar la suspensión temporal del tratamiento hasta normalización de las concentraciones?

¿Cuales consideráis que son los factores implicados principalmente en la aparición de niveles plasmáticos supraterapéuticos/tóxicos de tacrolimus en pacientes que ingresan en UCI?

Respuesta:

- Las concentraciones de tacrolimus en sangre total **no predicen de manera óptima el rechazo y la toxicidad.**
 - Tampoco existe una relación clara entre AUC y Cmin.
- Diferentes rangos terapéuticos en función del tipo de trasplante o patología, otros inmunosupresores asociados, tiempo post-trasplante, **técnica analítica...**
- El tacrolimus está más del **99% asociado con los eritrocitos.** Esto puede resultar en una disminución de las concentraciones en sangre total cuando disminuye el hematocrito.

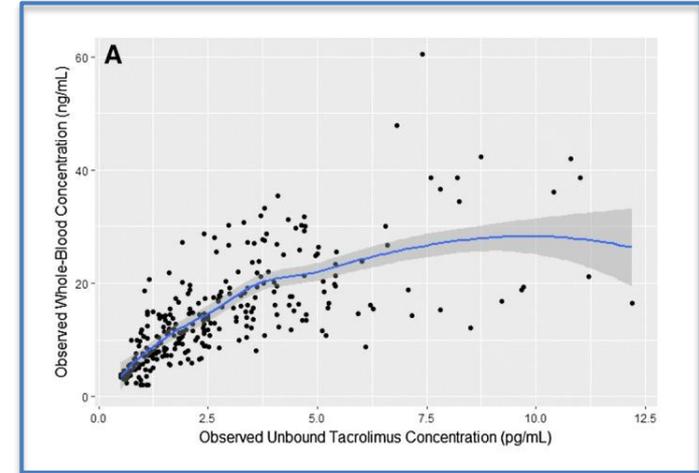
Table 2 Incidence of toxicity and rejection by whole blood tacrolimus concentration [132].

	Tacrolimus ($\mu\text{g l}^{-1}$)		
	<5	5–15	> 15
Rejection (%)	34	17	5
Toxicity (%)	0	34	54

Brunet M, et al. *Ther Drug Monit.* 2019 Jun;41(3):261-307.
Sikma MA, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jun;59(6):771-780.
Hedayat S, et al. *J Biopharm Stat.* 1996 Nov;6(4):411-24

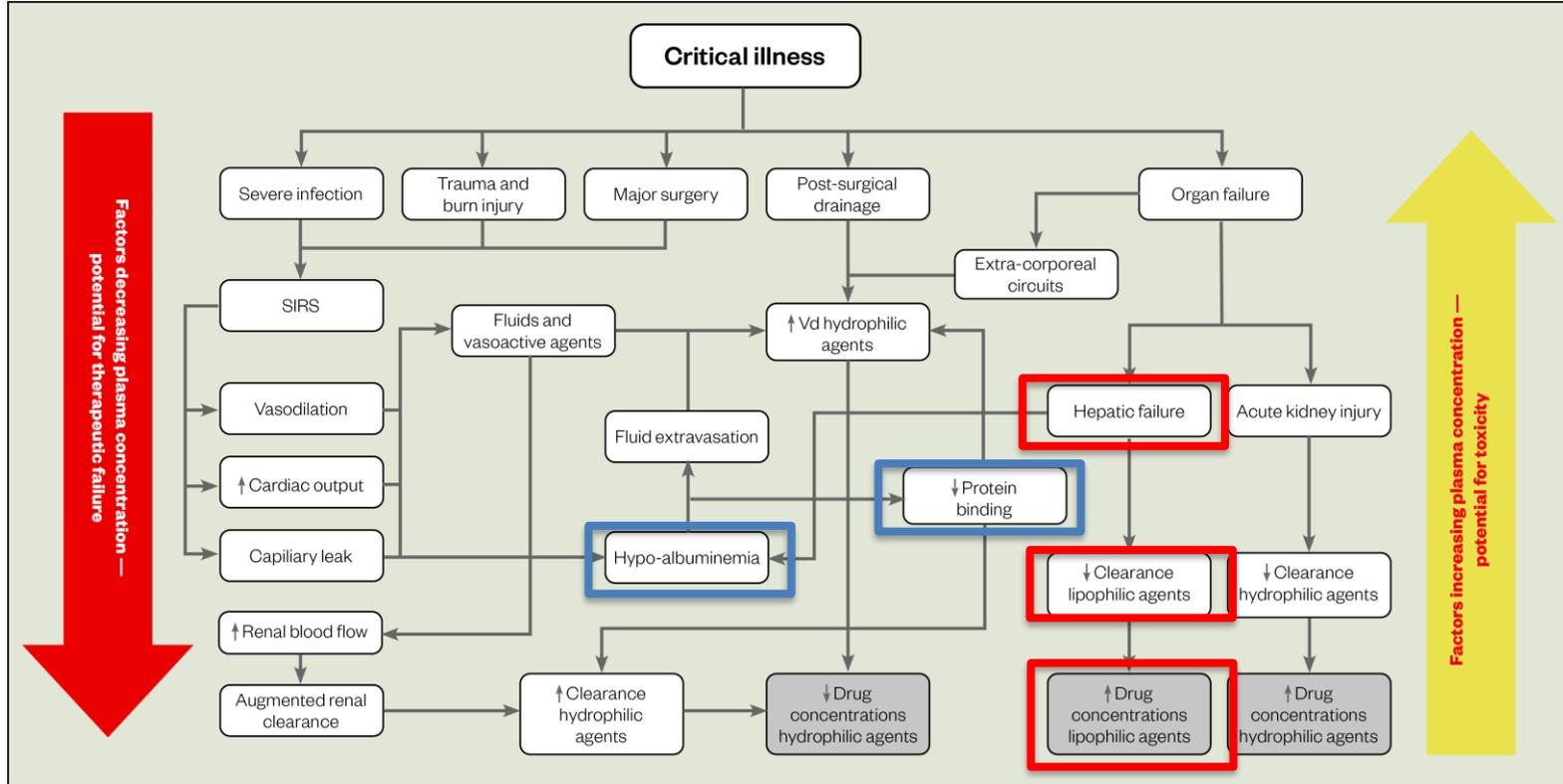
Respuesta:

- Fármaco lipófilo, reducido aclaramiento y aproximadamente el 95% de sus metabolitos se eliminan por vía biliar.
- Factores que afectan a la farmacocinética de tacrólimus:
 - Unión elevada a eritrocitos: Saturación en el rango más alto de concentraciones de tacrolimus en sangre total, lo que puede aumentar la toxicidad en estos rangos de concentración más altos.
 - Unión a proteínas plasmáticas: **Hipoalbuminemia** aumenta el aclaramiento del fármaco.
 - Es metabolizado por el **CYP 3A5/A4/A7**
 - Importante para la selección de dosis inicial??
 - Influencia de la **glicoproteína p (gen MDR1)**
 - La diarrea aumenta la biodisponibilidad.
 - No afectado significativamente por ECMO o diálisis.



Brunet M, et al. *Ther Drug Monit.* 2019 Jun;41(3):261-307.
Sikma MA, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jun;59(6):771-780.

Respuesta:



Hanks F, et al. Critical Care. 2022.

Respuesta:

➤ Interacciones y politerapia:

Tacrolimus blood concentrations		Enhanced nephrotoxicity
increased	decreased	
Erythromycin	Phenobarbital	Aminoglycosides
Clarithromycin	Phenytoin	Amphotericin B
Nifedipine	Primidone	Nonsteroidal anti-inflammatories
Ketoconazole	Carbamazepine	ACE inhibitors
Fluconazole	Rifampicin (rifampin)	
Itraconazole	Magnesium oxide	
Verapamil	Antacids	
Diltiazem	NaHCO ₃	
Danazol		
Chloramphenicol		

Brunet M, et al. *Ther Drug Monit.* 2019 Jun;41(3):261-307.

Conclusiones:

- No existe una recomendación clara de qué concentraciones se asocian con toxicidad:
 - Riesgo de nefrotoxicidad a concentraciones a priori terapéuticas.
 - Pocos estudios relacionando AUC con toxicidad.
 - Algunos estudios indican mayor riesgo de toxicidad con $C_{min} > 10$ ng/mL.
- Se deben evaluar factores que puedan afectar a la exposición al fármaco y su toxicidad:
 - Valorar hematocrito.
 - Tiempo post-trasplante.
 - Asociación con otros fármacos nefrotóxicos y neurotóxicos.
 - Interacciones.
- Existen diferentes factores asociados a toxicidad en paciente crítico:
 - Cambio a la vía intravenosa.
 - Alteración hepática.
 - Interacciones con inhibidores del citocromo 3A5/A4/A7: azoles antifúngicos, macrólidos, IBP, calcio antagonistas...
 - Cambios en la alteración a proteínas plasmáticas.



Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerririk asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

jgermansanchez@saludcastillayleon.es

