



MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS MULTIREFRACTARIO A DISTINTOS TRATAMIENTOS

UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN
FARMACOCINÉTICA. CASOS CLÍNICOS

José Germán Sánchez Hernández
*Grupo PKGEN. Servicio de Farmacia. Complejo
Asistencial Universitario de Salamanca*

Paciente **mujer de 34 años**, sin alergias/intolerancias conocidas, con hipotiroidismo subclínico detectado durante la gestación, diagnosticada desde 2018 de:

COLITIS ULCEROSA con afectación extensa (pancolitis)

17 de JULIO 2019

Tratamiento con:

Mesalazina 1200 mg/24h

Mesalazina enema 1/día

Metilprednisolona 16 mg/día

22 DE JULIO

Diarrea con 6-7 deposiciones/sangre
Dolor abdominal



PCR 2,40 mg/dL [0-0,5]
Hierro 37 mcg/dL
Índice de MAYO 6 , UCEIS 9

Corticorresistencia

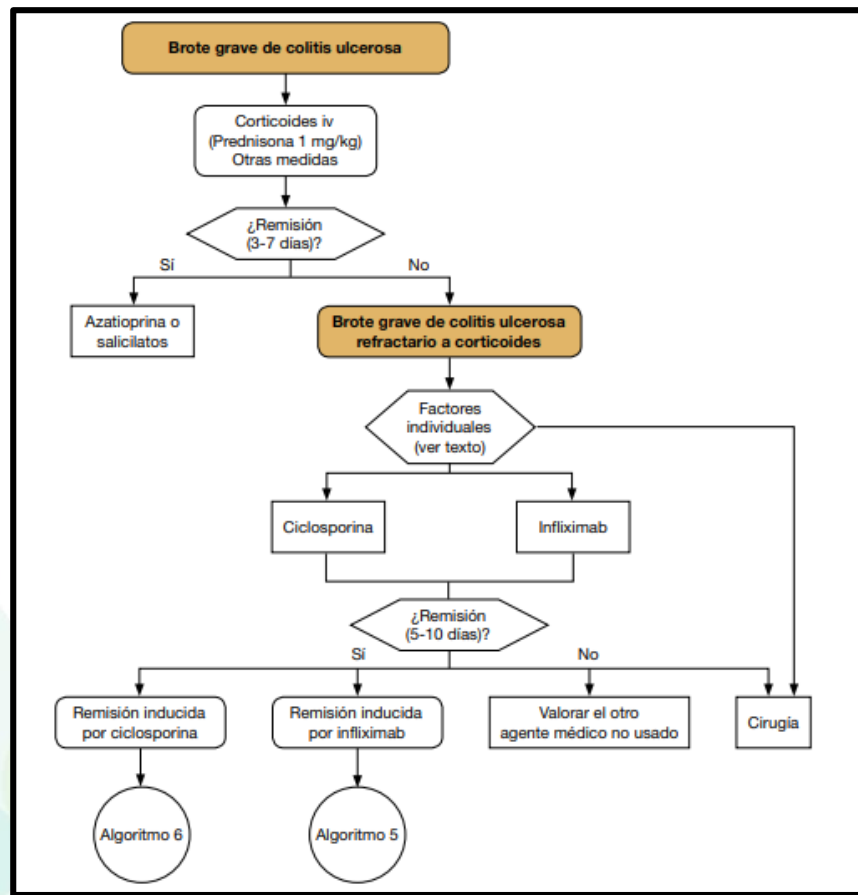
Ingreso

Pregunta 1: ¿Cuál sería el tratamiento adecuado para nuestro paciente?

- a) Planteamos iniciar tratamiento con adalimumab SC a las dosis estándar de 160mg semana 0 según las recomendaciones de GETECCU 2020.**
- b) Iniciaría infliximab 5 mg/Kg IV a las dosis indicadas en ficha técnica ya que no hay ningún parámetro clínico y/o analítico asociado a mayor aclaramiento de infliximab y riesgo de infradosificación.**
- c) Debido a riesgo de inmunogenicidad, iniciamos tratamiento con ustekinumab 6mg/Kg IV.**
- d) Iniciaría infliximab a dosis >5 mg/Kg (probablemente a 10 mg/Kg) ya que el paciente presenta factores de riesgo de infradosificación.**

Pregunta 1: ¿Cuál sería el tratamiento adecuado para nuestro paciente?

- a) **Planteamos iniciar tratamiento con adalimumab SC a las dosis estándar de 160mg semana 0 según las recomendaciones de GETECCU 2020.**
- b) **Iniciaría infliximab 5 mg/Kg IV a las dosis indicadas en ficha técnica ya que no hay ningún parámetro clínico y/o analítico asociado a mayor aclaramiento de infliximab y riesgo de infradosificación.**
- c) **Debido a riesgo de inmunogenicidad, iniciamos tratamiento con ustekinumab 6mg/Kg IV.**
- d) **Iniciaría infliximab a dosis >5 mg/Kg (probablemente a 10 mg/Kg) ya que el paciente presenta factores de riesgo de infradosificación.**



Sicilia B, et al. Gastroenterol Hepatol. 2020;43 Suppl 1:1-57.

¿Qué factores afectan significativamente a la PK de anti-TNF?

- ✓ Colitis ulcerosa extensa, moderada o grave (IMp > 4) según la clasificación Montreal.¹
- ✓ Presencia de enfermedad perianal activa y/o fistulizante.²
- ✓ Alta actividad inflamatoria definida por CF > 400 mg/Kg y/o albúmina sérica < 3,0 g/dL.^{3,4}
- ✓ Tratamiento con anti-TNF y presencia del polimorfismo HLA-DQA1*05, relacionado con mayor probabilidad de inmunogenicidad a fármacos anti-TNF.⁵
- ✓ Tratamiento con infliximab en monoterapia.^{3,4}
- ✓ Tratamiento con adalimumab e índice de masa corporal (IMC) > 27 Kg/m².⁶
- ✓ Paciente refractario a varias líneas de tratamiento.⁷



Caso clínico. 1er ingreso hospitalario

Paciente **mujer de 34 años**, sin alergias/intolerancias conocidas, con hipotiroidismo subclínico detectado durante la gestación, diagnosticada desde 2018 de:

COLITIS ULCEROSA con afectación extensa (pancolitis)

17 de JULIO 2019

Tratamiento con:

Mesalazina 1200 mg/24h
Mesalazina enema 1/día
Metilprednisolona 16 mg/día

22 DE JULIO

Ingreso

Diarrea con 6-7 deposiciones/sangre
Dolor abdominal



PCR 2.40 mg/dL [0-0,5]
Hierro 37 mcg/dL
Índice de MAYO 6 , UCEIS
9

Corticorresistencia

22 DE JULIO

1ª dosis de **infiximab**
(iv)

10 mg/Kg



Diagnóstico: brote moderado de colitis ulcerosa (pancolitis)

Criterios generales que justifican la monitorización

Analíticos

Disponibilidad de una técnica adecuada

Farmacocinéticos

Existencia de variabilidad interindividual en el perfil cinético del fármaco
Conocimiento de los factores que alteran el comportamiento cinético

Relación pK-pD

Farmacológicos

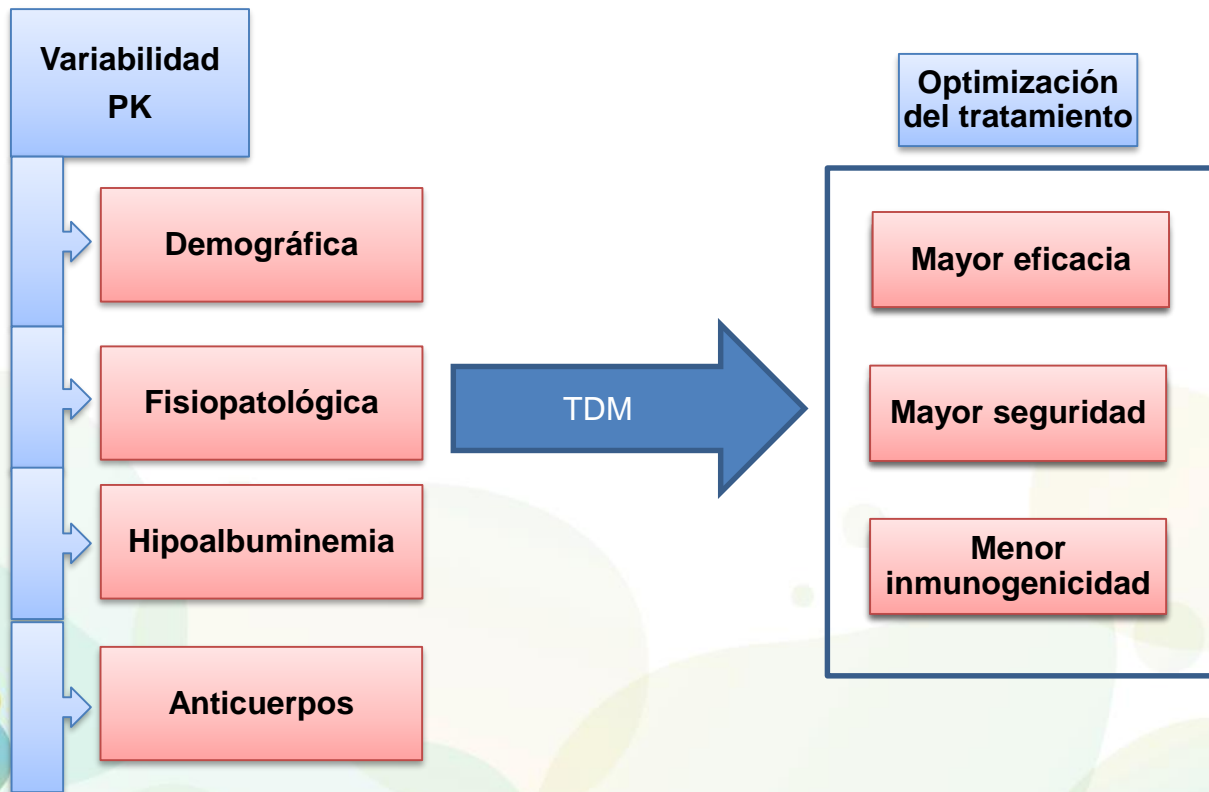
Dificultad para valorar y/o cuantificar clínicamente eficacia y/o toxicidad
Margen terapéutico estrecho

Margen terapéutico definido

Clínicos

Conocimiento de los factores que alteran la interpretación de las concentraciones
Existencia de estudios que demuestren la utilidad clínica de la TDM

¿Por qué monitorizar Anticuerpos monoclonales en EII?



Margen terapéutico

Fármaco Biológico	Etapas del tratamiento	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para alcanzar la respuesta o remisión (µg/mL)	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para la curación de la mucosa (µg/mL)
Infliximab	Inducción (semana 2)	≥20	≥25
	Inducción (semana 6)	≥16-18	*
	Fin de inducción (semana 14)	≥5	≥7
	Mantenimiento	≥3	≥7
Adalimumab	Inducción (semana 4)	≥7	≥12
	Mantenimiento	≥5	≥8
Golimumab	Fin de inducción (semana 14)	≥2.5	*
	Mantenimiento	≥1	*
Vedolizumab	Inducción (semana 2)	≥28	*
	Inducción (semana 6)	≥20	*
	Fin de inducción (semana 14)	≥15	≥17
	Mantenimiento	≥12	≥14
Ustekinumab	Fin de inducción (semana 8)	≥3,5	≥7,0
	Mantenimiento	≥1	≥4.5



Estrategia de TDM



Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de IFX

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Dosis	600		300				300								350				350					600
TDM															2						0,03			

Semana	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Dosis				600				600	
TDM				0,03					1,15



Estrategia reactiva



PCR 3,5 mg/dL [0-0,5]
CF 760 mg/Kg
Índice de MAYOp 3 ,
Actividad ecográfica

Cmin objetivo inducción:

> 5 mg/L (en semana 14)

Cmin objetivo mantenimiento:

3-10 mg/L

Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de IFX

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Dosis	600		300				300								350				350					600
TDM															2						0,03			

Semana	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Dosis				600				600	
TDM				0,03					1,15

Cmin objetivo inducción:

> 5 mg/L (en semana 14)

Cmin objetivo mantenimiento:

3-10 mg/L

	TDM	Comentario
14	2 mg/L	Intensificar a 350 mg/4 sem (✓)
20	0,03 mg/L AC+	Intensificar a 10 mg/kg cada 4 sem (✓)
26	0,03 mg/L AC+	10 mg/kg cada 4 sem (✓)
31	1,15 mg/L AC+	Suspender: INMUNOGENICIDAD (✓)

Pregunta 2: ¿Cómo deberíamos interpretar estos resultados?

- a) El paciente presenta concentraciones terapéuticas y el título de anticuerpos es indetectable por lo que no existe inmunogenicidad y deberíamos continuar con la pauta actual.
- b) El paciente presenta concentraciones infraterapéuticas y aunque el título de anticuerpos es indetectable no se debería descartar la presencia de inmunogenicidad. Recomendaríamos intensificar el tratamiento.
- c) El paciente presenta un fallo terapéutico primario dependiente del mecanismo de acción del fármaco y deberíamos cambiar el tratamiento a un fármaco con diferente mecanismo de acción.
- d) El paciente presenta un fallo terapéutico por inmunogenicidad y deberíamos cambiar el tratamiento a un fármaco con diferente mecanismo de acción.

Pregunta 2: ¿Cómo deberíamos interpretar estos resultados?

- a) El paciente presenta concentraciones terapéuticas y el título de anticuerpos es indetectable por lo que no existe inmunogenicidad y deberíamos continuar con la pauta actual.
- b) El paciente presenta concentraciones infraterapéuticas y aunque el título de anticuerpos es indetectable no se debería descartar la presencia de inmunogenicidad. Recomendaríamos intensificar el tratamiento.**
- c) El paciente presenta un fallo terapéutico primario dependiente del mecanismo de acción del fármaco y deberíamos cambiar el tratamiento a un fármaco con diferente mecanismo de acción.
- d) El paciente presenta un fallo terapéutico por inmunogenicidad y deberíamos cambiar el tratamiento a un fármaco con diferente mecanismo de acción.

Inmunogenicidad

Reacción
antígeno-
anticuerpo



Reacciones en la
administración

Pérdida de
respuesta

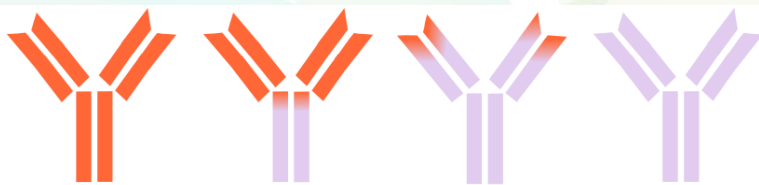


Estructura del
fármaco

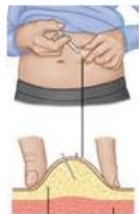
Vía de
administración

Concentraciones
bajas

murino quimérico humanizado humano



-omab -ximab -zumab -umab



Prevalencia

Infliximab: 15-40%
Adalimumab: 15-25%
Vedolizumab: 2-5%
Ustekinumab: 2-7%

Inmunogenicidad



Técnicas analíticas

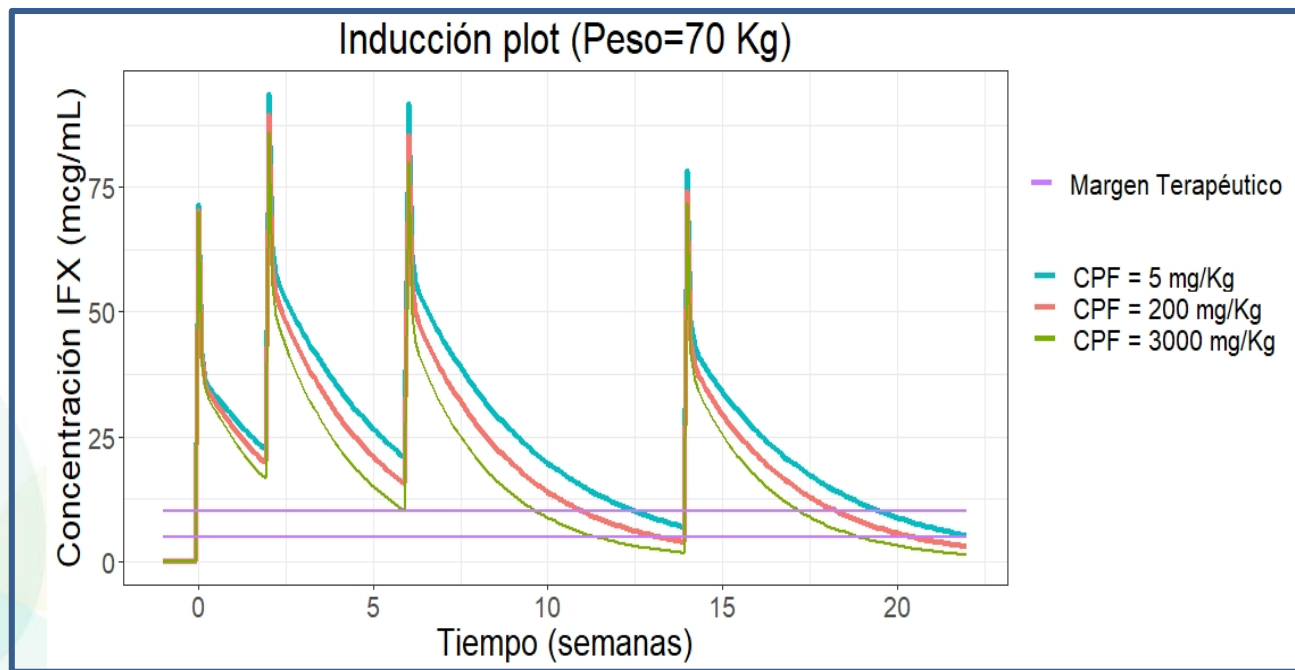
Técnica	Cuantificación de anticuerpos	Observaciones
Radioinmunoensayo (RIA)	Drug sensitive	Equipamiento y personal especializado
Inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA)	Drug sensitive No detecta anticuerpos monoméricos como IgG4	Sensible y fácil de implementar en la práctica clínica
Enzimoimmunoanálisis (EIA)	Drug sensitive	
Ensayo con gen reportero	Drug tolerant	Equipamiento y personal especializado
Ensayo por movilidad homogénea (HMSA)	Drug tolerant previa a disociación ácida	Equipamiento y personal especializado
Cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un espectrómetro de masas (HPLC- MS/MS)	Drug tolerant	Equipamiento y personal especializado
Inmunocromatografía de flujo lateral (ICFL) / Inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA)	Drug sensitive	Técnica rápida
Inmunofluorescencia (IF)	Drug tolerant previa a disociación ácida	Técnica rápida

**¿Se podría haber evitado
esta situación?**

Evolución de las Concentraciones de infliximab

$$CLi = CL * (WGT / 70)^{WGT-CL} * (FCP / 125)^{FCP-CL} * ATI-CL^{ATI}$$

Pharmacokinetic parameters estimated and validation		
Parameters	Final Model Estimate (%RSE)	Bootstrap (n = 1000) Mean (95% CI)
CL (L h ⁻¹)	0.0158 (6%)	0.0159 (0.0141-0.176)
Vc (L)	4.8 (15%)	4.9 (3.3-6.2)
Vp (L)	4.13*	--
Q (L h ⁻¹)	0.30*	--
ATI-CL	4.24 (7%)	4.02 (1.71-7.56)
WGT-CL	0.177 (34%)	0.182 (0.03-0.388)
FCP-CL	0.0175 (28%)	0.0178 (0.0080-0.0269)
IIV-CL (CV, %)	22.8 (9%)	22.6 (19.1-25.9)
RUV (CV, %)	34.1 (11%)	33.6 (30.7-37.0)



Tiempos de muestreo TDM proactiva en EII del Hospital de Salamanca

INFLIXIMAB

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
DOSIS	■		■				■								■								■
NIVELES			■				■								■								■

Brote grave: a demanda (semana?).

ADALIMUMAB

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DOSIS	■		■		■		■		■		■		■
NIVELES			■	■		■							■

Semana 2 si monoterapia o alta carga inflamatoria ($calprotectina > 200$).

VEDOLIZUMAB

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
DOSIS	■		■				■								■								■
NIVELES							■								■								■

USTEKINUMAB

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
DOSIS	■								■								■
NIVELES	■		■		■				■								■

Pico: 1 hora tras inducción. **Semana 2** si $calprotectina > 400$.

PÉRDIDA DE RESPUESTA: 90 mg/4 semanas si grave reinducción. Si niveles muy bajos ($< 1,5 \text{ mcg/ml}$) 130 mg/4 sem.

Caso clínico. 2º ingreso hospitalario

2 de marzo 2020

Ingreso

Diagnóstico: brote grave de colitis ulcerosa (pancolitis) corticorresistente e inmunógena a infliximab

6 deposiciones al día con sangre

Dolor abdominal

Astenia

Pérdida de peso

Febrícula + anemia



Índice MAYO parcial 7 puntos
PCR: 1,93 mg/dL
Actividad endoscópica grave

Pregunta 3: ¿Qué fármaco/s recomendarías teniendo en cuenta criterios de eficiencia?

- a) Adalimumab a las dosis indicadas en ficha técnica para controlar el brote de colitis ulcerosa.**
- b) Vedolizumab IV a las dosis indicadas en ficha técnica para controlar el brote de colitis ulcerosa.**
- c) Inhibidor de calcineurina (Ej ciclosporina IV) para controlar el brote de colitis ulcerosa + vedolizumab para mantener la remisión de la respuesta.**
- d) Tofacitinib 10 mg vo cada 12 horas.**

Pregunta 3: ¿Qué fármaco/s recomendarías teniendo en cuenta criterios de eficiencia?

- a) Adalimumab a las dosis indicadas en ficha técnica para controlar el brote de colitis ulcerosa.**
- b) Vedolizumab IV a las dosis indicadas en ficha técnica para controlar el brote de colitis ulcerosa.**
- c) Inhibidor de calcineurina (Ej ciclosporina IV) para controlar el brote de colitis ulcerosa + vedolizumab para mantener la remisión de la respuesta.**
- d) Tofacitinib 10 mg vo cada 12 horas.**

Caso clínico. 2º ingreso hospitalario

2 de marzo 2020

Ingreso

Diagnóstico: brote grave de colitis ulcerosa (pancolitis) corticorresistente e inmunógena a infliximab

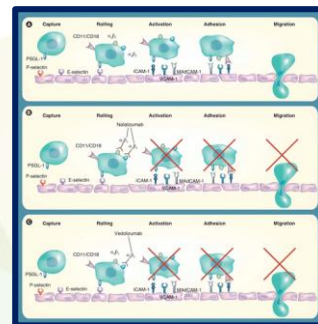
6 deposiciones al día con sangre
Dolor abdominal
Astenia
Pérdida de peso
Febrícula + anemia



Índice MAYO parcial 7 puntos
PCR: 1,93 mg/dL
Actividad endoscópica grave

1ª dosis de **VEDOLIZUMAB (300mg)**

+ ciclosporina IV (inducción de remisión)



9 de marzo 2020

Alta

Mesalazina oral 1200 mg (4 comp/24h)
Mesalazina enema
Ciclosporina oral 100mg (2 caps/12h)
Vedolizumab IV 300mg

Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de VEDO

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Dosis	300		300				300				300				300				300	
TDM			21,01				14,24				14,60				27,63					31,15

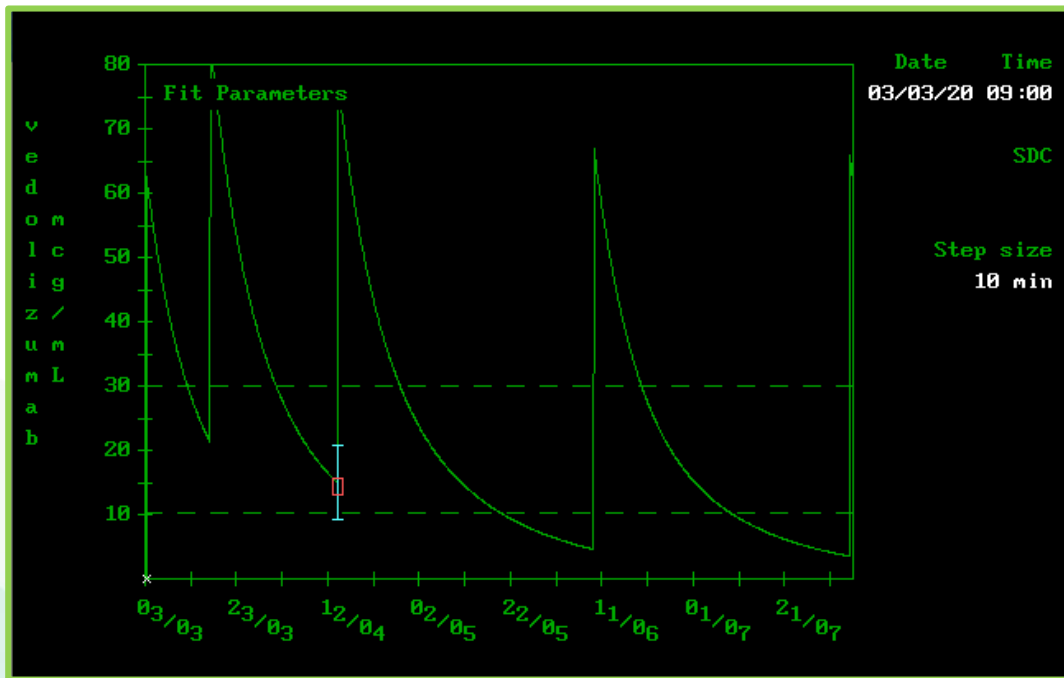
10/07/20

	TDM	Comentario
2	21,01 mg/L	Administrar siguiente dosis en sem 6 (✓)
6	14,24 mg/L	Infraterapéutico. Administrar dosis en sem 10 (✓) Respuesta completa

Cmin objetivo inducción: 20-22 mg/L

Cmin objetivo mantenimiento: > 12 mg/L


Simulación de vedolizumab



Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de VEDO

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Dosis	300		300				300				300				300				300	
TDM			21,01				14,24				14,60				27,63					31,15

10/07/20

	TDM	Comentario
2	21,01 mg/L	Administrar siguiente dosis en sem 6 (✓)
6	14,24 mg/L	Infraterapéutico. Administrar dosis en sem 10 (✓)
10	14,60 mg/L	Continuar el tratamiento con 300 mg/4 sem (✓)
14	27,63 mg/L	 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> IMp= 3. Actividad endoscópica PCR: 3,27 mg/dL CF: 400 mg/Kg </div>
19	31,15 mg/L	

Respuesta completa

Fracaso farmacodinámico

Cmin objetivo inducción: 20-22 mg/L

Cmin objetivo mantenimiento: > 12 mg/L

Caso clínico. 3º ingreso hospitalario

10 DE JULIO

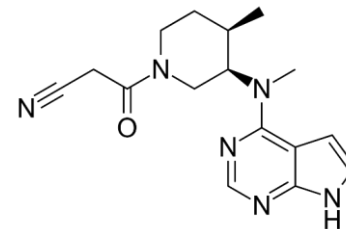
Fracaso farmacodinámico a vedolizumab

6-7 Deposiciones con sangre
Dolor abdominal
No fiebre
PCR 3.27mg/dL



TOFACITINIB

(10mg/12h/8sem vo y
después 5mg/12 h vo).



Tofacitinib

17 de julio 2020

Ingreso

Brote de colitis ulcerosa (pancolitis)
con actividad endoscópica grave.

15 deposiciones al día
Dolor abdominal y vómitos
Febrícula

Colonoscopia: UCEIS 8 puntos
PCR: 4,34 mg/dL

Ciclosporina IV

No mejoría al inicio

PCR 8.05 mg/dL
Hb 10,1g/dL; Albúmina 2,8 g/dL
Deterioro nutricional

Caso clínico. Pauta posológica y concentraciones de CYA

	julio 2020											agosto 2020											
Semana	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	Alta y TDM			
Dosis	125/12 h		200/12 h		250 mg/12 h				200 mg/8 h		150/8 h					250 mg/12		200 mg/12 h oral					
TDM			82		150				495 373		357		262		306		412		381				

Concentración
(ng/mL)

Comentario

23/07	82,4	Aumentar la dosis
25/07	150,6	Continuar igual o aumentar si mala respuesta
29/07	C2h: 495 y C8h: 373,5	Cmin estimada: 170 ng/mL. Cambiar a 200 mg/8 h
31/07	357,8	Reducir dosis a 150 mg/8h
2/08	262,3	Continuar igual
6/08	412,3	Cambiar a 150 mg/12 h. Si vo: 250 mg/12 h
08/08	381,9	Cambiar a 200 mg/12 h

Cmin objetivo:

120-300 ng/mL

Caso clínico. Evolución 3º ingreso hospitalario

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

29 julio –
10 agosto

Ciclosporina IV

Evolución favorable

PCR: 0,33 mg/dL

Mejora de anemia e hipoalbuminemia

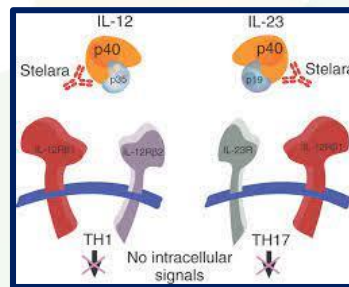
Disminución de deposiciones 2-3 /día

Alta

Ciclosporina (200-0-150 mg)
Mesalazina 4 comp/día

+

USTEKINUMAB
(6 mg/Kg IV)



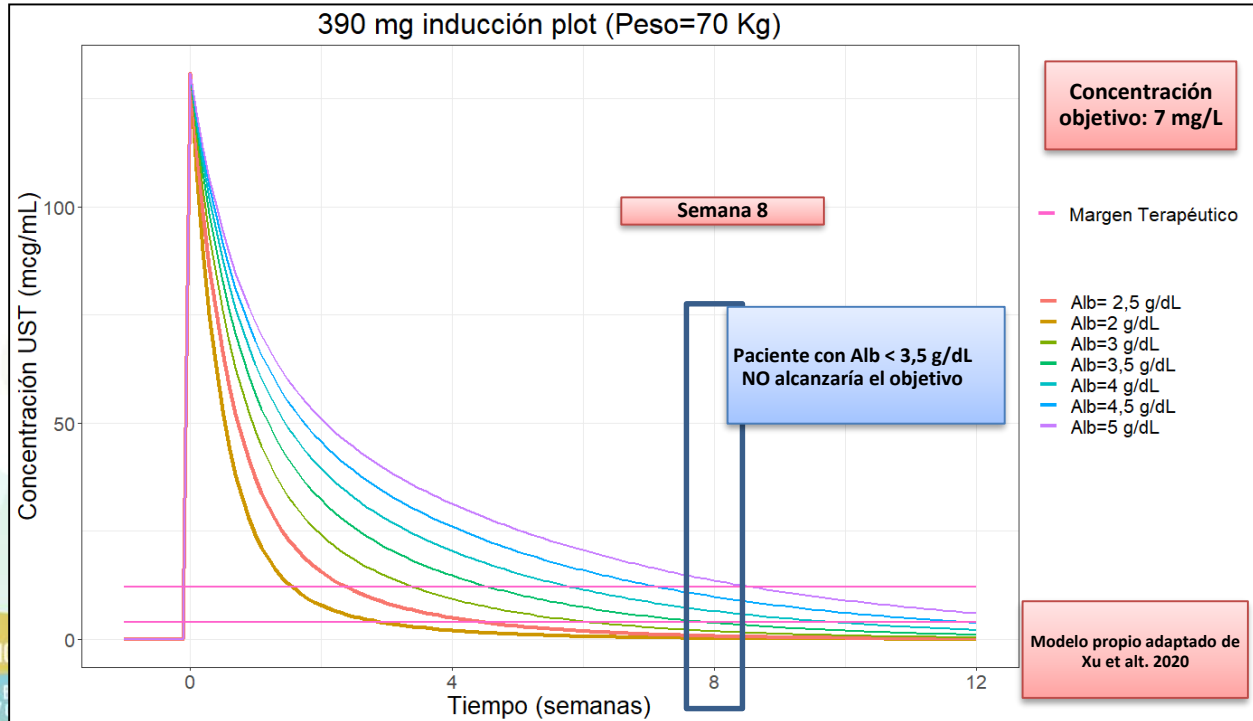
Pregunta 4: ¿El paciente presenta algún parámetro que nos haga sospechar de aclaramiento o eliminación aumentada de ustekinumab?

- a) Hipoalbuminemia.**
- b) Aclaramiento de creatinina > 120 mL/min.**
- c) Extremada delgadez con caquexia.**
- d) Tratamiento concomitante con ciclosporina.**

Pregunta 4: ¿El paciente presenta algún parámetro que nos haga sospechar de aclaramiento o eliminación aumentada de ustekinumab?

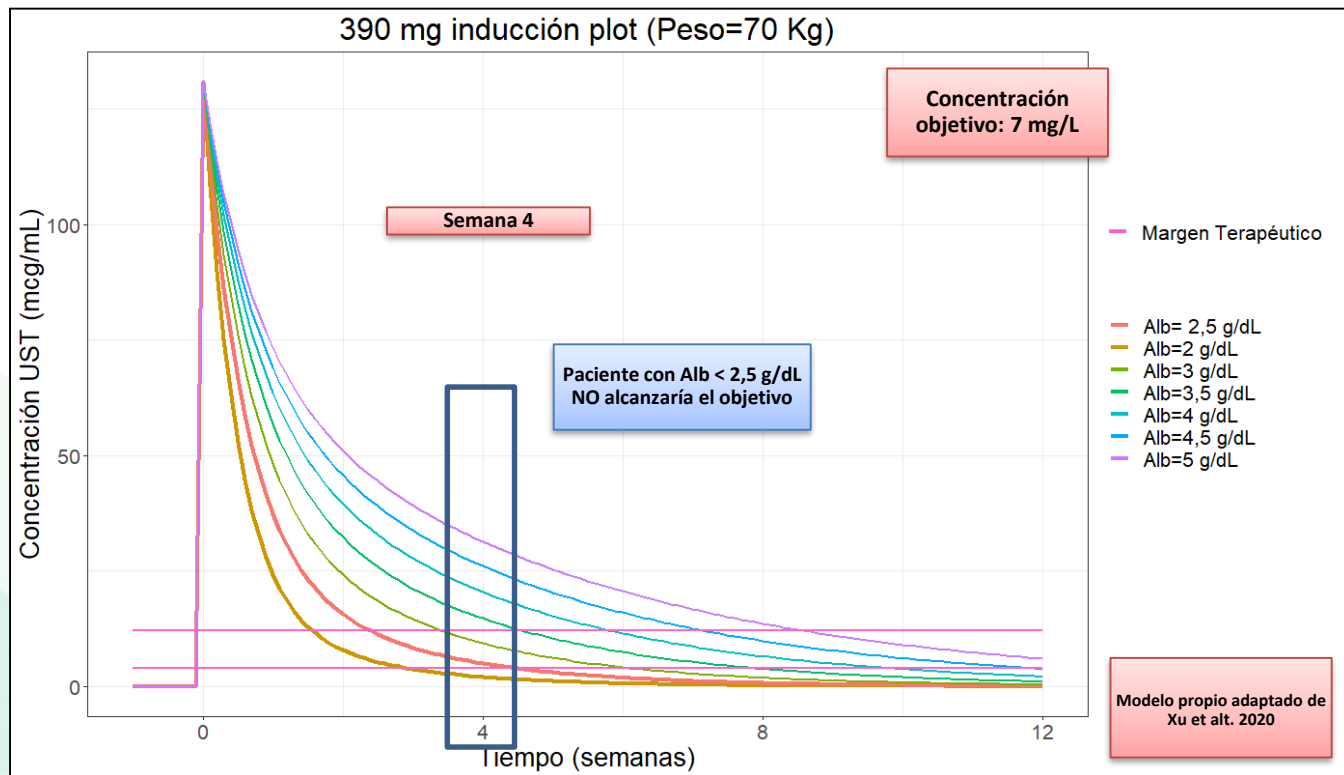
- a) Hipoalbuminemia.**
- b) Aclaramiento de creatinina > 120 mL/min.**
- c) Extremada delgadez con caquexia.**
- d) Tratamiento concomitante con ciclosporina.**

¿Cómo afecta la albúmina al comportamiento de ustekinumab?



¿Cómo afecta la albúmina al comportamiento de ustekinumab?

Pacientes con niveles de albúmina bajos serían candidatos a monitorización temprana



Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de USTE

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Dosis	390			130					130				130				130						130	
TDM	140		15	9			21	8,7	8,2				16				14							

Concentración (ng/mL)	Comentario
0	140
2	15,26
8	8,17
12	15,9
16	14,25

1 h posdosis. Repetir TDM en sem 2:
hipoalbuminemia

No adecuada. Administrar 130 mg en sem 3

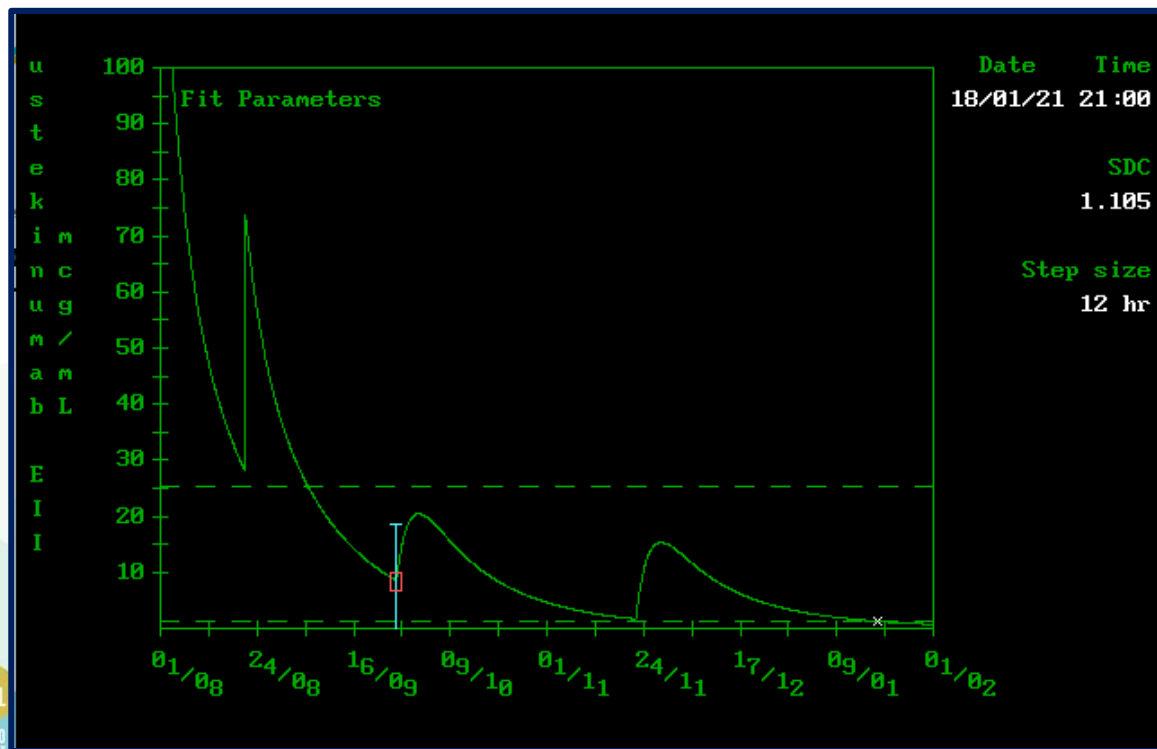
Continuar con 130 mg/4 semanas (no vía sc)

Continuar con 130 mg/4 sem. Se suspende ciclosporina

Cambiar a 130 mg/5 semanas. Control tras 2 dosis

Cmin objetivo semana 8: > 7 mg/L (8-10 mg/L)

Simulación de ustekinumab

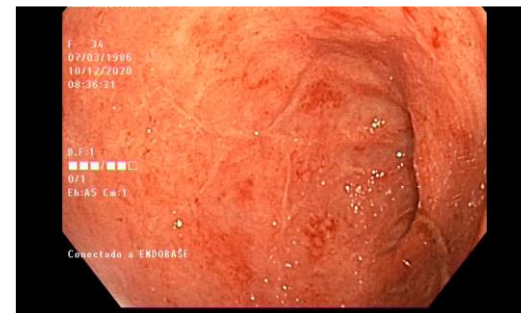


Julio 2020

Diciembre 2020

SEPTIEMBRE-
DICIEMBRE

1-2 deposiciones/día con poca sangre
Molestias abdominales discretas
Aumento de peso
Afebril



Disminución de marcadores inflamatorios



PCR: 2 mg/dL → 0,08 mg/dL

CF: 540 mg/kg → 37mg/kg

Buena respuesta ecográfica

BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Conclusiones

- ✓ La **farmacocinética clínica** es una herramienta de gran utilidad para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes con colitis ulcerosa moderada/grave.
- ✓ La **monitorización proactiva** de fármacos biológicos en fase de inducción podría disminuir el fracaso primario y el riesgo de inmunogenicidad y por lo tanto menor probabilidad de falta/pérdida de respuesta al tratamiento.
- ✓ La monitorización en **fase de mantenimiento** de fármacos biológicos es una herramienta objetiva que permite identificar el fallo de la respuesta al tratamiento, buscar las causas y proponer alternativas.
- ✓ Es probable que existan pacientes que requieran **mayor exposición a estos fármacos** para conseguir respuesta.

Paciente **mujer de 62 años**, alergias/intolerancias: metamizol y paracetamol, sin antecedentes de interés, fumadora, diagnosticada desde 2015 de:

HIDRADENITIS SUPURATIVA

Tratamiento con:

Clindamicina oral 300mg/12 h

Rifampicina oral 300 mg/12 h

Clindamicina tópica

Acetonido de triancinolona

intralesional DNAL



Tratamiento con:

Adalimumab 40 mg semanal

Clindamicina tópica



PCR 2,30 mg/dL [0-0,5]

Abscesos, fistulas recurrentes

Índice de HURLEY II-III

Hidradenitis supurativa

- La hidradenitis supurativa es una **enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo** en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico.



- Cursa con brotes de intensidad variable, caracterizada por la presencia de forúnculos, nódulos dolorosos o abscesos que afectan predominantemente las **grandes áreas intertriginosas corporales**, en especial las axilas, las ingles y la región anogenital.
- Puede progresar a un **estado inflamatorio crónico** con formación de trayectos fistulosos, supuración maloliente, fibrosis dérmica y cicatrices hipertrófica.

Hidradenitis supurativa

- Puede presentarse asociada con enfermedades inmunomediadas: pioderma gangrenoso y la **enfermedad de Crohn**.
- Presenta una **mayor carga inflamatoria** que el resto de enfermedades inmunomediadas

	Psoriasis	vs	Hidradenitis supurativa
IL-1	4		31
TNF α	1		5

*Nota: Los niveles tanto de TNF α como de IL-1 están incrementado en número de veces de forma clara en hidradenitis supurativa comparado con psoriasis.

Figura 2 Niveles comparativos de citoquinas pro-inflamatorias en piel de pacientes con hidradenitis supurativa y psoriasis (expresado en número de veces incrementado).



**Adalimumab 40 mg
semanal**

Cmin > 6 mg/L

Paciente **mujer de 62 años**, alergias/intolerancias: metamizol, paracetamol y AAS, sin antecedentes de interés, diagnosticada desde 2015 de:

HIDRADENITIS SUPURATIVA

En 2019 presenta una perforación espontánea a nivel de colon descendente con hemicolectomía izquierda (microperforación con absceso), se diagnostica de:

ENFERMEDAD DE CROHN CON ENFERMEDAD PERIANAL

A3L3B3p

Tratamiento con:

Azatioprina 150 mg/24h

Adalimumab 40 mg semanal

Sulfazalacina susp rectal según clínica

Evolución del caso clínico




Control 3
meses

Hipertransaminemia -> Retirada de
azatioprina

Cmin de adalimumab: 5,5 mg/L

Peso: 83 Kg talla: 170 cm



**Intensificación 80
mg semanal**

¿Qué factores afectan significativamente a la PK de anti-TNF?

- ✓ Colitis ulcerosa extensa, moderada o grave (IMp > 4) según la clasificación Montreal.¹
- ✓ **Presencia de enfermedad perianal activa y/o fistulizante.**²
- ✓ Alta actividad inflamatoria definida por CF > 400 mg/Kg y/o albúmina sérica < 3,0 g/dL.^{3,4}
- ✓ Tratamiento con anti-TNF y presencia del polimorfismo HLA-DQA1*05, relacionado con mayor probabilidad de inmunogenicidad a fármacos anti-TNF.⁵
- ✓ Tratamiento con infliximab en monoterapia.^{3,4}
- ✓ **Tratamiento con adalimumab e índice de masa corporal (IMC) > 27 Kg/m².**⁶
- ✓ Paciente refractario a varias líneas de tratamiento.⁷

Evolución del caso clínico




Control 3
meses

Hipertransaminemia -> Retirada de
azatioprina

Cmin de adalimumab: 5,5 mg/L

Peso: 83 Kg talla: 170 cm



**Intensificación 80
mg semanal**



Mayo 2021

Supuración y abscesos (3 episodios/
mes con ciclo de antibióticos)





Actividad ecográfica

CF > 600 mg/Kg

Cmin: 11,9 mg/L

**Cambio a
infiximab 10
mg/Kg para
aumentar
exposición**

¿Cuánto podemos intensificar?

	ADALIMUMAB $\geq 7,5$ $\mu\text{g/ml}$ INFLIXIMAB: ≥ 7 $\mu\text{g/ml}$	<i>Puntos de corte para remisión clínica</i>
	ADALIMUMAB 5-12 $\mu\text{g/ml}$ INFLIXIMAB: 3-8 $\mu\text{g/ml}$	
	ADALIMUMAB $\geq 5-10$ $\mu\text{g/ml}$ INFLIXIMAB: 3-10 $\mu\text{g/ml}$	<i>Si actividad no retirar si < 10 mcg/ml</i>
	DELPHI 2021 ADALIMUMAB $\geq 8-12$ $\mu\text{g/ml}$ INFLIXIMAB: 5-10 $\mu\text{g/ml}$	<i>No Retirar Hasta 10-15 $\mu\text{g/ml}$</i>

Caso clínico. Dosis administradas y concentraciones de IFX

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dosis	800		800				800				800				800			800			800		
TDM			32,54				22,43								3,79						5,35		

Cmin objetivo inducción:

> 10 mg/L (en semana 14)

Cmin objetivo mantenimiento:

10-15 mg/L

	TDM	Comentario
2	32,54 mg/L	Seguir con 10 mg/Kg
6	22,43 mg/L	Continuar con 10 mg/Kg cada 4 sem
14	3,78 mg/L AC+	10 mg/kg cada 3 sem
20	5,35 mg/L	10 mg/kg cada 3 sem





Mayo 2022

Clínica aceptable

Supuración mantenida

Actividad ecográfica aguda

CF: 888 mg/Kg

Cmin: 11,46 mg/L con 10mg/Kg/3 sem

**Cambio a
ustekinumab
6 mg/Kg IV**



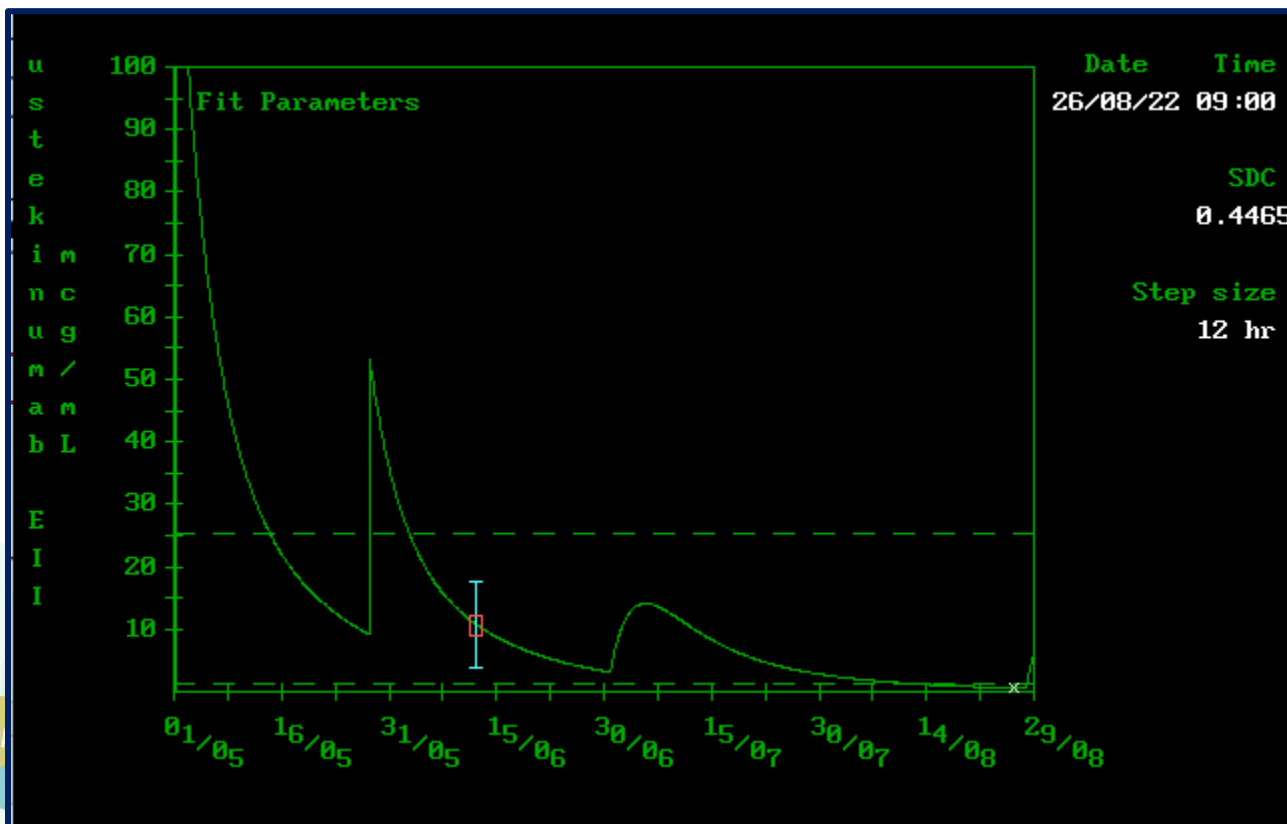
**Control
estrecho por
fenotipo
desfavorable
TDM en
semana 2**

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dosis	390				130																		
TDM			17				10																

	Concentración (mg/L)	Comentario
2	17,07	No adecuada. Administrar dosis de 130 mg IV en semana 4. Respuesta parcial
6	10,3	No adecuada.

Cmin objetivo semana 8: > 7 mg/L??

Simulación de ustekinumab



Pregunta 5: ¿Qué haríamos ahora?

- a) Reinducir ustekinumab con 6mg/Kg IV.**
- b) Tratamiento combinado con azatioprina.**
- c) Intensificar el tratamiento ya que hay pacientes que responden a concentraciones superiores.**
- d) Cambiar de tratamiento.**

Pregunta 5: ¿Qué haríamos ahora?

- a) Reinducir ustekinumab con 6mg/Kg IV.
- b) Tratamiento combinado con azatioprina.
- c) Intensificar el tratamiento ya que hay pacientes que responden a concentraciones superiores.**
- d) Cambiar de tratamiento.

¿Cuáles son los niveles adecuados?

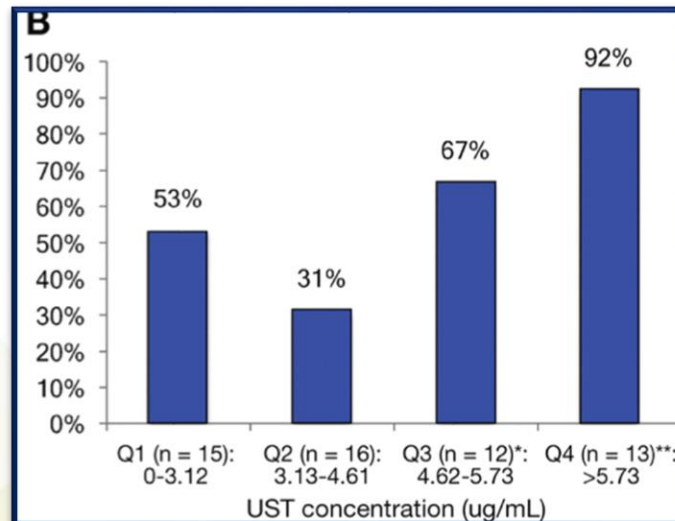
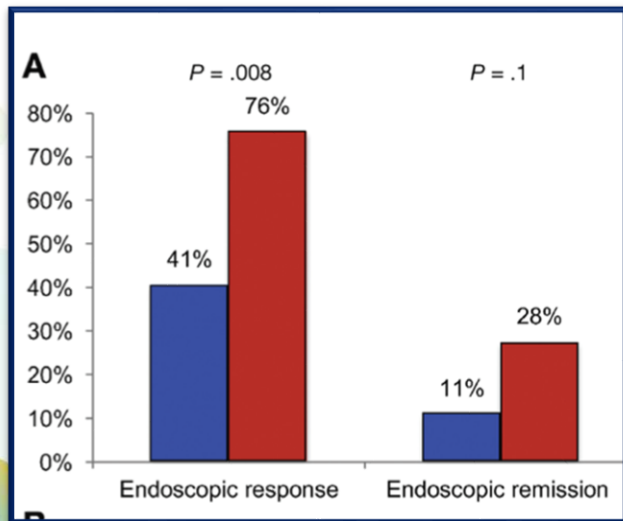
N=62 E. Crohn refractaria o intolerante a anti-TNF

Prospectivo

Ustekinumab 90 mg 0-1-2 y cada 8 semanas

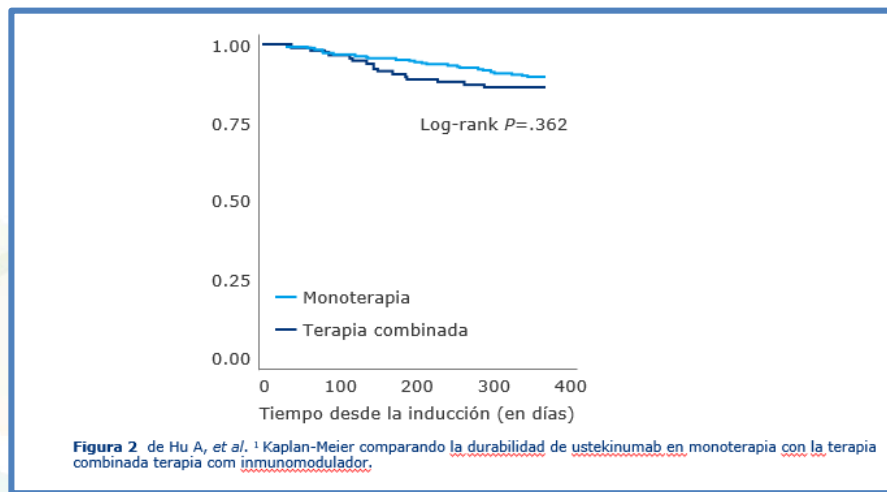
Niveles y Ac sem 10 y sem 26

75%
escalados a 90/4 sem



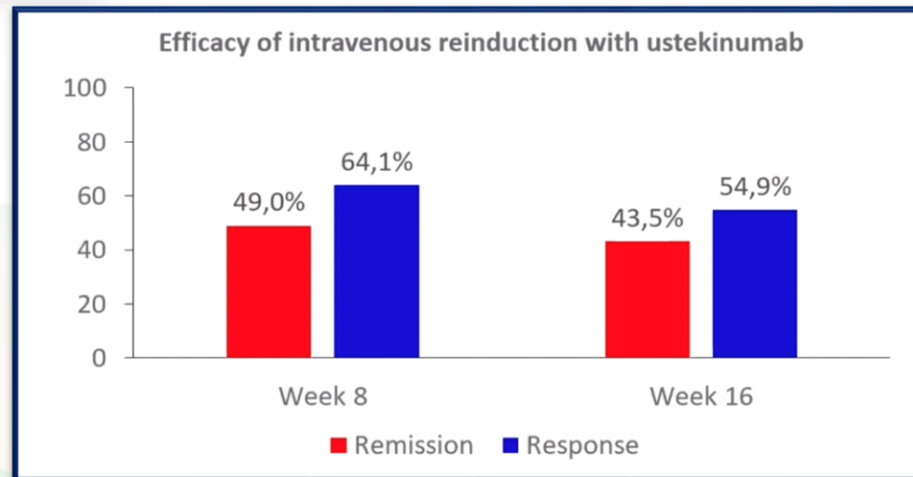
Tratamiento combinado

- 363 con ustekinumab 4 CU 359 EC.
- No diferencia entre inmunosupresor asociado.
- Limitaciones: Retrospectivo, Sesgo de selección, Pocos bio- naive, No CF ni PCR, pocos endoscopia.



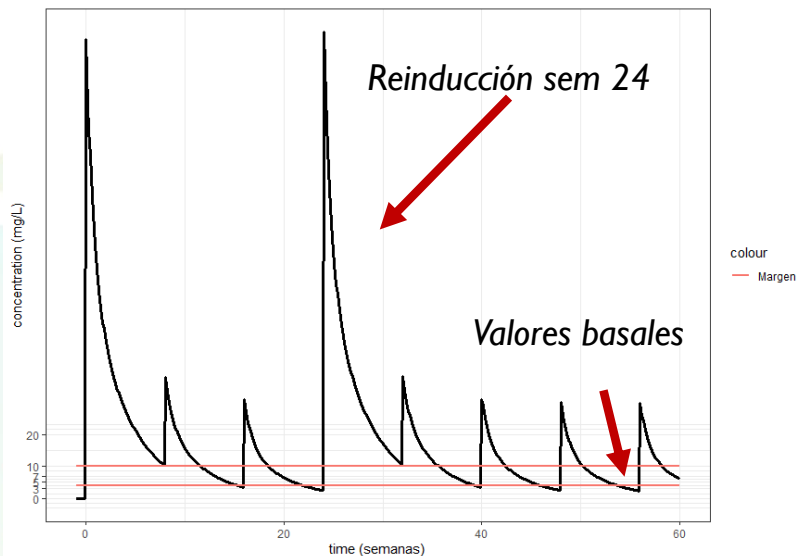
- ◉ N= 53 EC con ustekinumab
- ◉ **Pérdida de respuesta clínica** confirmada (PCR, CF, endoscopia o RMN)
- ◉ 40% VDZ previo
- ◉ 49% fracaso a 2 biológicos y 24% a tres.
- ◉ Pauta en el momento de la reinducción:

◉ 90 mg/ 8 sem: 50,9%	Después	◉ 90 mg/ 8 sem: 28%
◉ 90 mg/6 sem: 13,2%	→	◉ 90 mg/6 sem: 19%
◉ 90 mg/4 sem: 35,8%		◉ 90 mg/4 sem: 53%

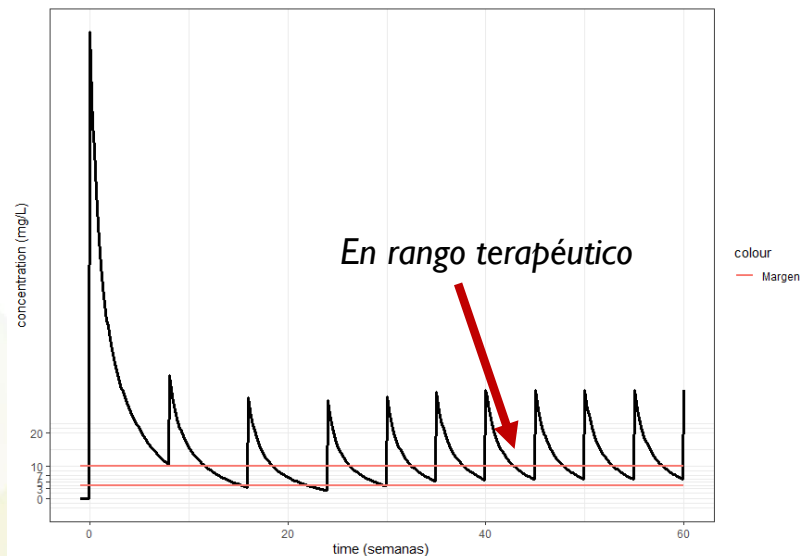


SIMULACIÓN MODELO FARMACOCINÉTICO

REINDUCCIÓN SEMANA 24 (60 kg albúmina 4 g/l)

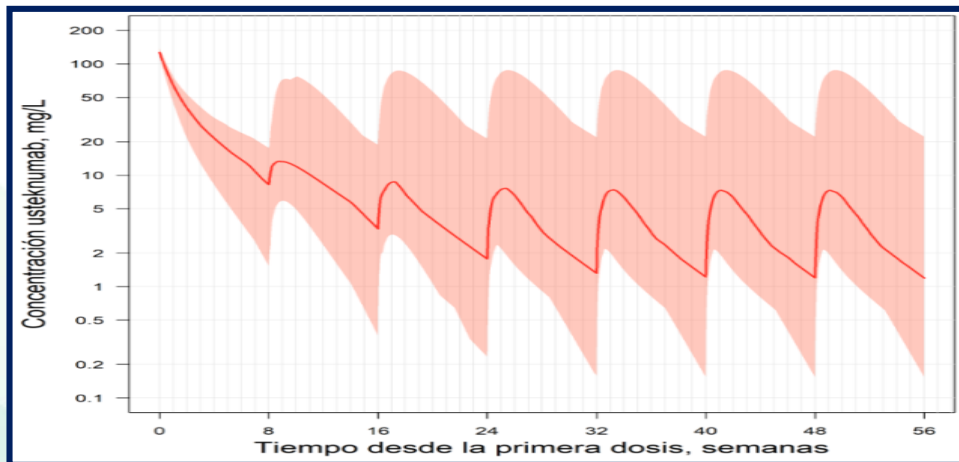


INTENSIFICACIÓN 90 MG/4 SEM 24 (60 kg albúmina 4 g/l)



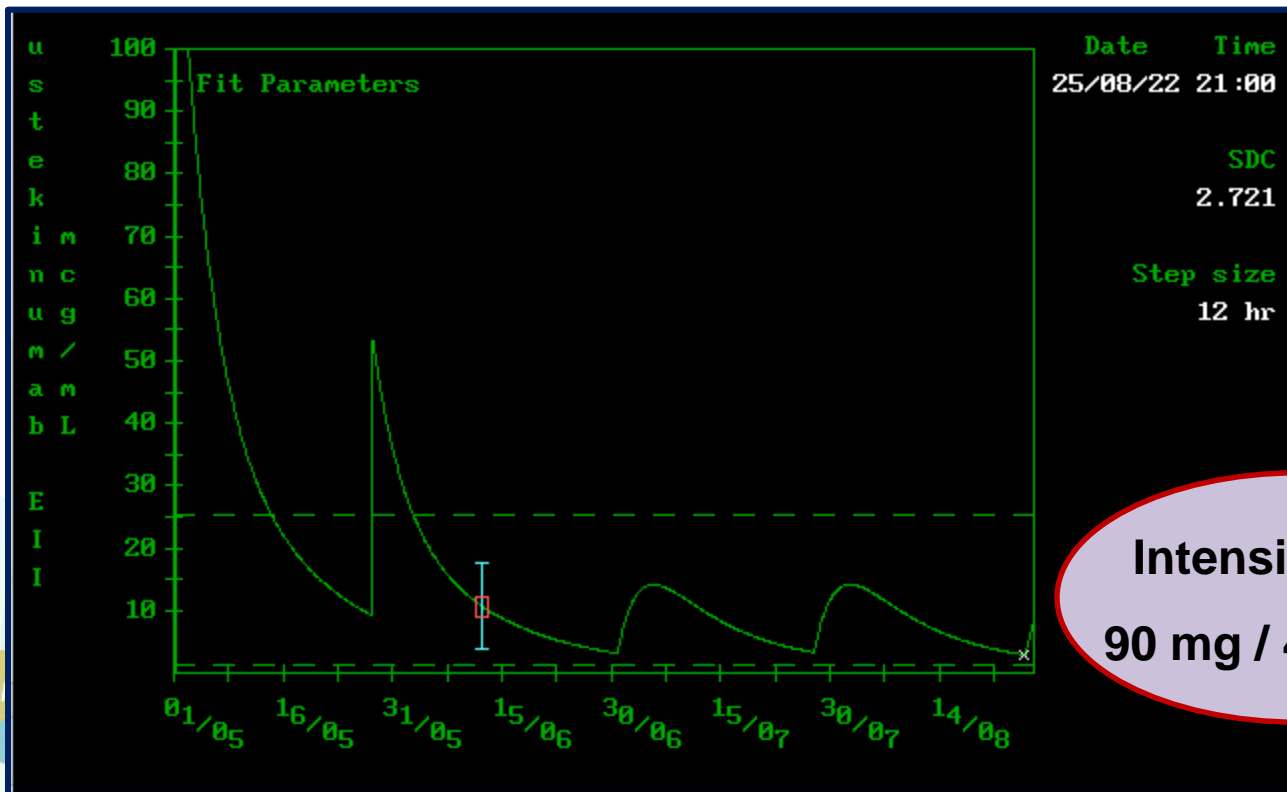
¿Cómo evolucionan las concentraciones en mantenimiento SC?

- Simulaciones estocásticas de 6 mg/Kg IV semana 0 seguido de 90 mg/8semanas SC.
- Mayor variabilidad de la vía SC.
- Reducción gradual de las Cmin medias hasta alcanzar el equilibrio.



Modelo propio
adaptado de Xu et al.
2020

Simulación de ustekinumab

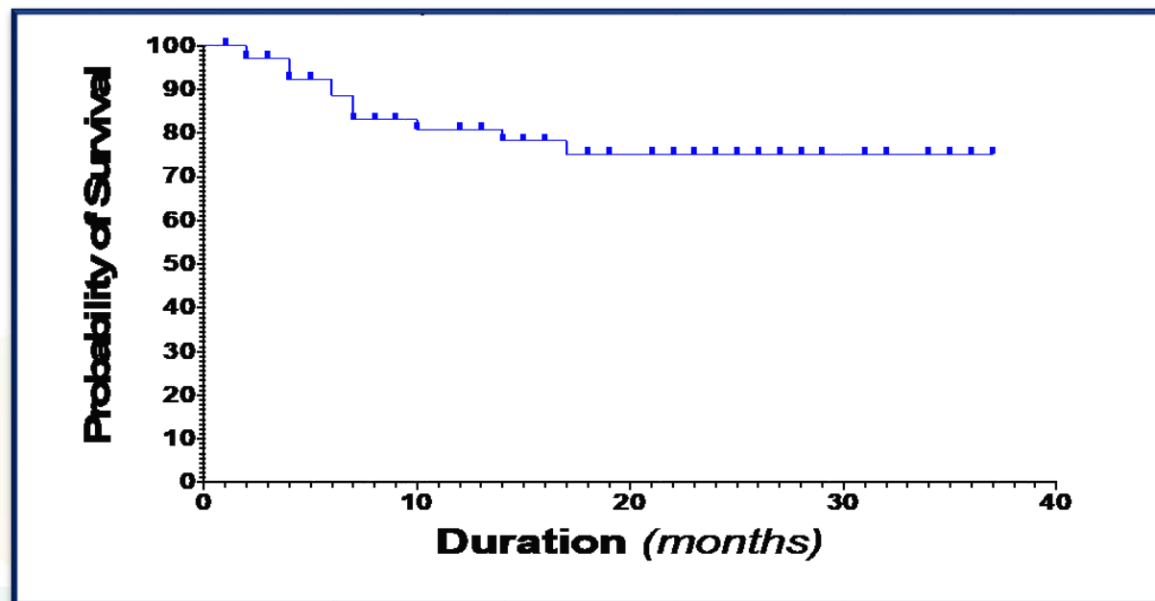


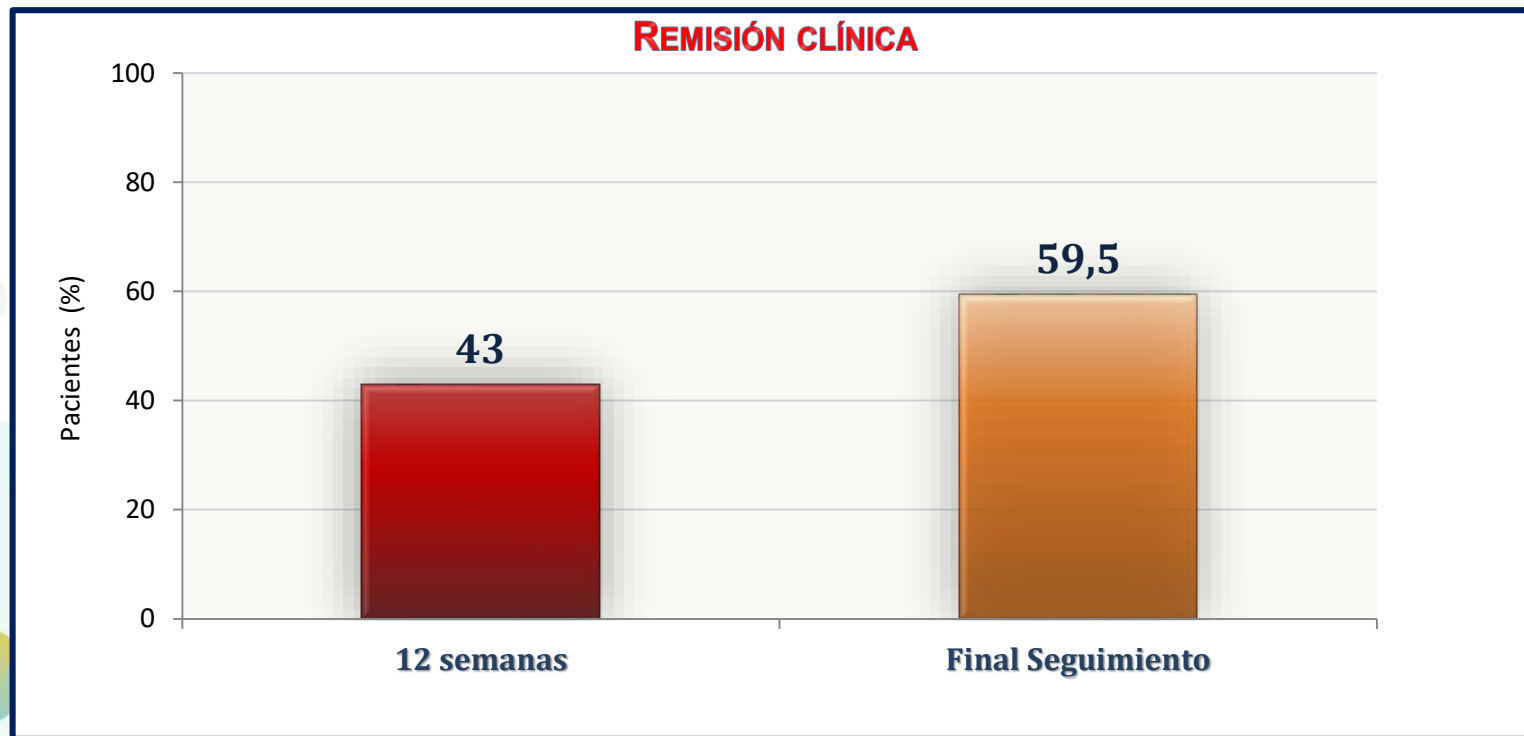
**Intensificación
90 mg / 4 sem SC**

N=79

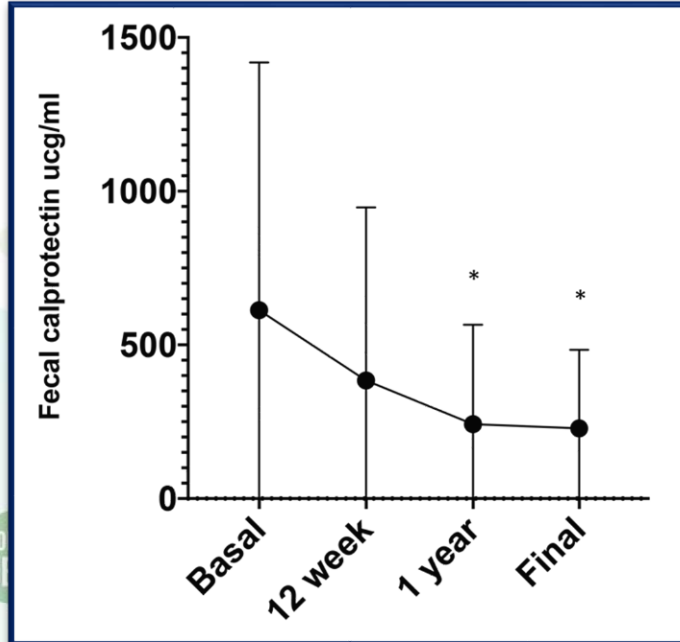
- Respuesta parcial clínica, endoscópica o radiológica o Pérdida de respuesta
- Ustekinumab intensificado
- **Intensificación con formulación IV 130 mg cada 4 o 6 semanas**
- Al menos 3 dosis.
- Seguimiento medio 14,6 meses.

SUPERVIVENCIA USTEKINUMAB IV

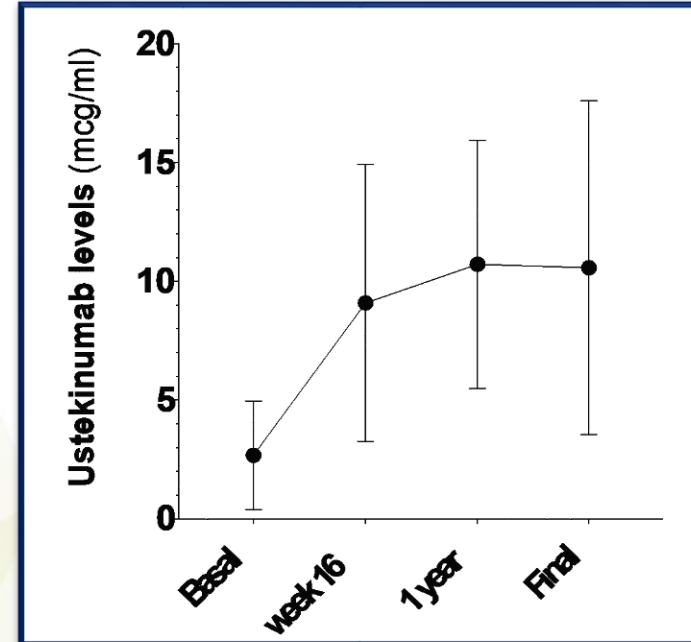




CALPROTECTINA



NIVELES USTEKINUMAB



Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dosis	390				130				130				130				130				130		
TDM			17				10		1,3				2,0								3,2		

Concentración (mg/L)	Comentario	
2	17,07	No adecuada. Administrar dosis de 130 mg IV en semana 4
6	10,3	No adecuada. Iniciar mantenimiento: 130 mg IV / 4sem
12	2,03	Límite inferior. Continuar igual + mesalacina rectal
20	3,2	Continuar igual. Anticuerpos???

Cmin objetivo mantenimiento: > 4,5 ?? (EPA)



PCR 1,5 mg/dL [0-0,5]
CF 250 mg/Kg
Disminución de la supuración
Colonoscopia: actividad leve

Inmunogenicidad a ustekinumab

- Aproximadamente entre 2-5% medido en técnica drug tolerant.
- Aumentan el CL del fármaco una media de 33% según modelo popPK de XU et al., 2021¹ -> MUY INFERIOR a anticuerpos anti-TNF.
- No se relacionan con niveles indetectables.
- Habitualmente sin relevancia clínica.
- No relacionados con reacciones adversas.
- Inmunogenicidad NO dependiente de inmunosupresor concomitante.
- Inmunogenicidad previa a anti-TNF no es un factor predisponente.

Conclusiones

- ✓ La hidradenitis supurativa es una enfermedad inmunomediada asociada a una **elevada carga inflamatoria** que en ocasiones puede estar asociada a enfermedad de Crohn
- ✓ La enfermedad perianal activa es un fenotipo de EII que requiere de **concentraciones superiores a las habituales** de anti-TNF
- ✓ **Intensificar con formulación IV** de ustekinumab podría ser una estrategia adecuada para alcanzar C_{min} superiores del fármaco y alcanzar mejores tasas de respuesta.
- ✓ Aunque los anticuerpos frente **anti-ustekinumab habitualmente no presentan repercusión clínica**, en determinados fenotipos están relacionados con concentraciones infraterapéuticas del fármaco.



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

jgermansanchez@saludcastillayleon.es