



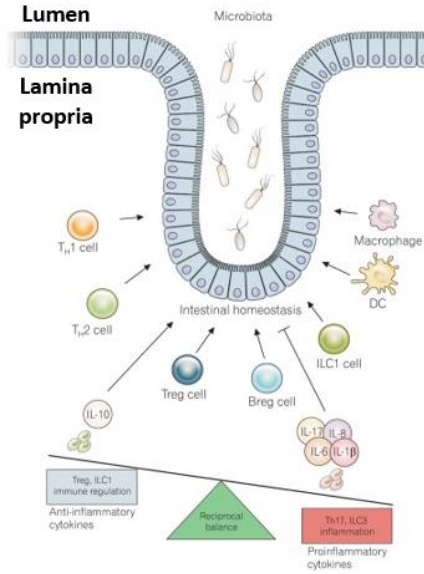
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE PARA EL ABORDAJE DEL PACIENTE COMPLEJO O REFRACTARIO CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Casos clínicos

VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ
FEA FARMACIA HOSPITALARIA
HU VIRGEN MACARENA (SEVILLA)

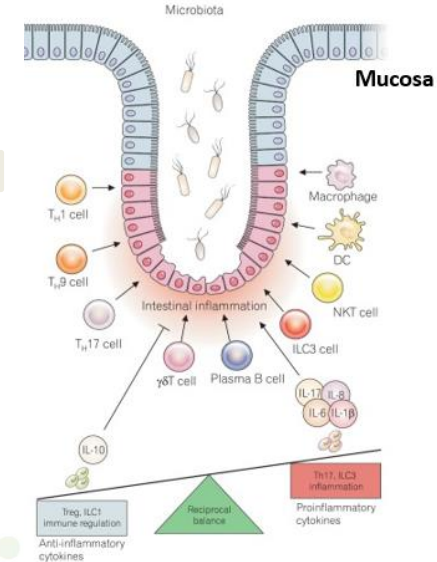
An imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is central to the pathogenesis of IBD

Immune homeostasis



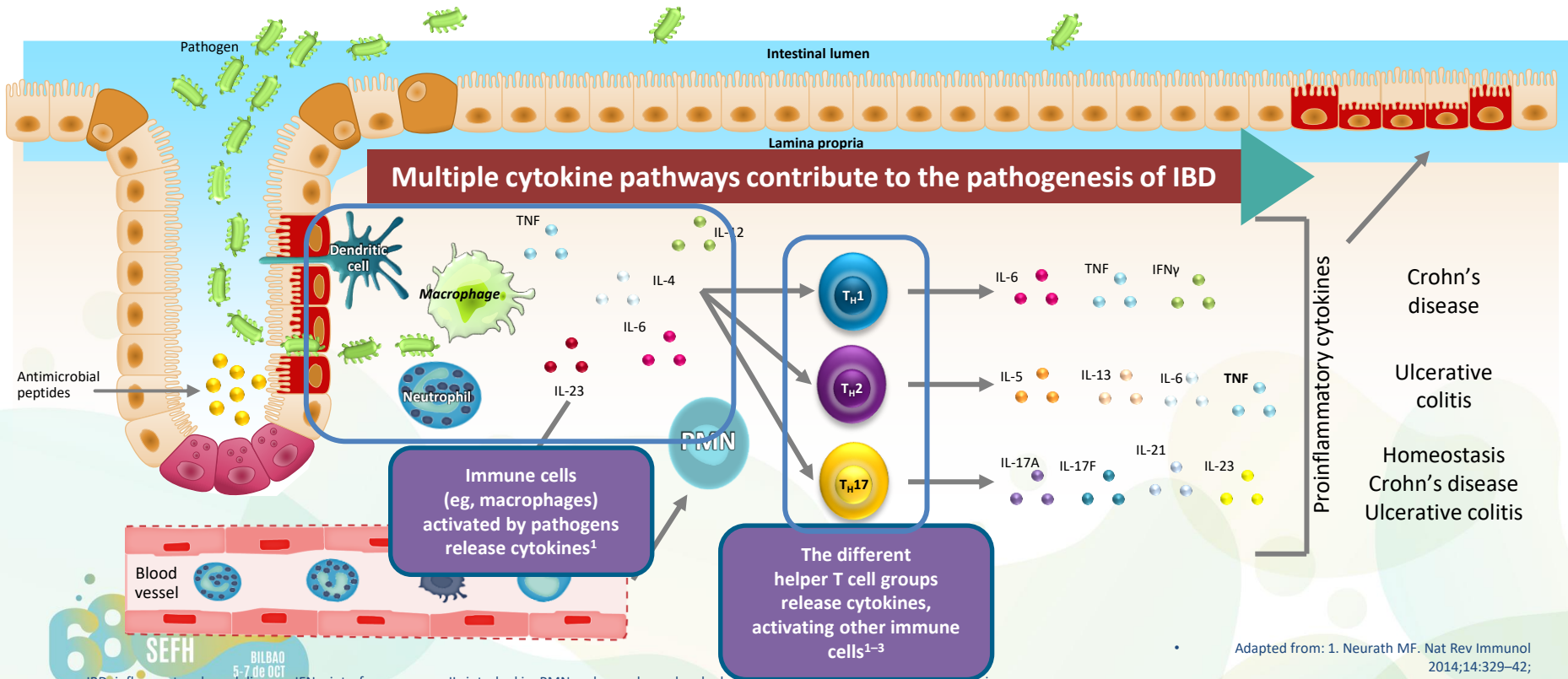
Immune homeostasis in the gut is regulated by a reciprocal balance between immune cells and pro- and anti-inflammatory cytokines

Immunologic dysregulation



An imbalance between T_{reg}/ILC1 and T_H17/ILC3 can promote a proinflammatory environment leading to inflammation of the mucosal membrane that covers and protects internal organs

Multiple inflammatory pathways and proinflammatory cytokines play a role in the pathogenesis of IBD

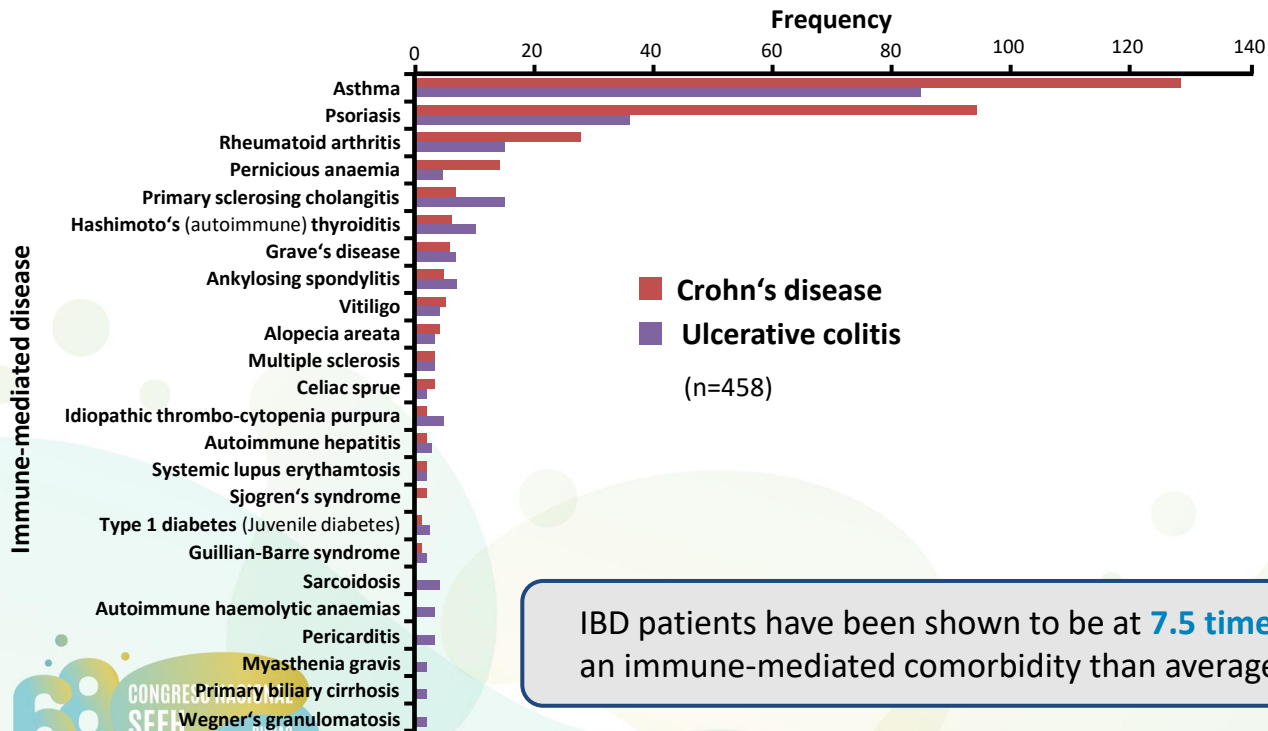


• IBD; inflammatory bowel disease; IFN γ , interferon gamma; IL, interleukin; PMN, polymorphonuclear leukocyte; T_H, helper T cell; TNF, tumor necrosis factor

• Adapted from: 1. Neurath MF. Nat Rev Immunol 2014;14:329-42;
2. Friedrich M, et al. Immunity 2019;50:992-1006;
3. Danese S, et al. Inflamm Bowel Dis 2021;izab135

IBD burden frequently goes beyond the gut as extraintestinal manifestations

- Prevalence of various immune-mediated diseases in patients with IBD



IBD patients have been shown to be at **7.5 times** higher risk of developing an immune-mediated comorbidity than average those without IBD²

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

La EII es una inflamación crónica y recurrente, que cursa con brotes y remisiones, del aparato digestivo.

Enfermedad de Crohn (EC)



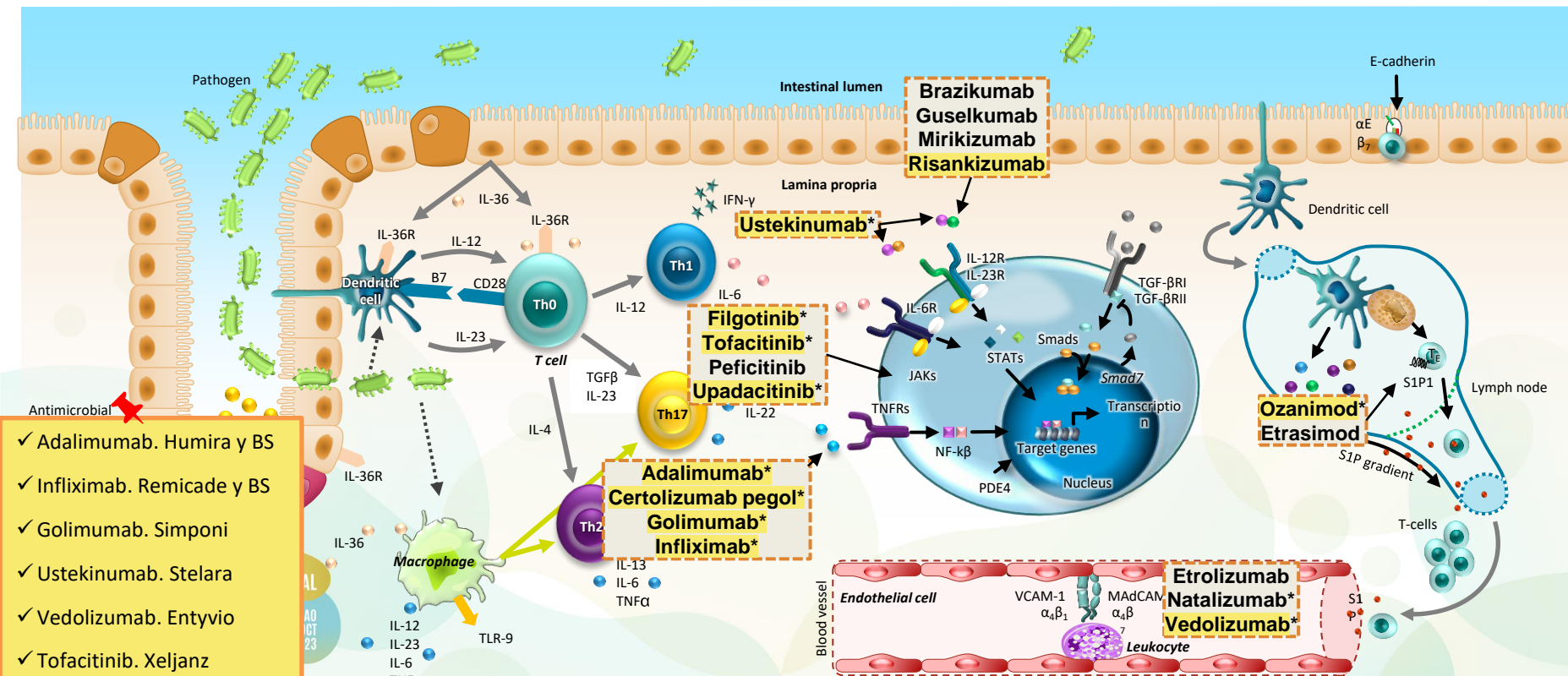
Colitis Ulcerosa (CU)



Colitis Indeterminada (CI)



Mecanismo de acción fármacos EI



Adapted from Coskun M, et al. Trends Pharm Sci 2017;38:127-42; and Nielsen OH, et al. Expert Opin Investig Drugs 2016;25:709-18

*Approved for treatment of CD and/or UC in the US and/or Europe

OBJETIVOS ESTABLECIDOS EN LOS CONSENSOS

Paso 1: Control de la enfermedad

Respuesta clínica
Remisión clínica



Normalización de biomarcadores
Curación endoscópica
Crecimiento normal



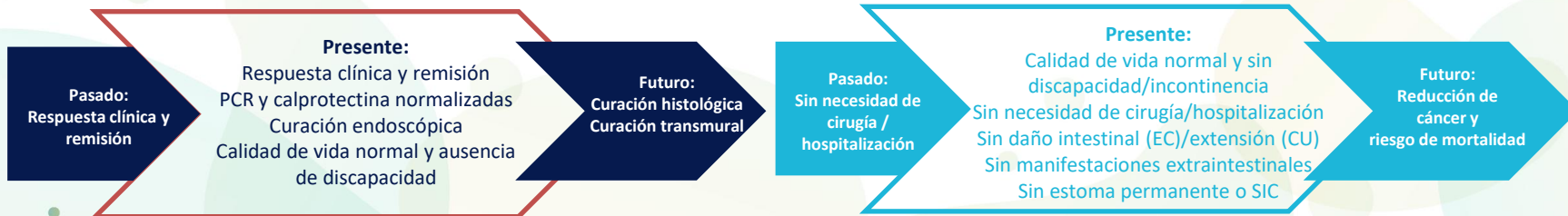
Vuelta a la vida normal:
discapacidad, calidad de vida



Prevención de complicaciones



Reducción de las complicaciones



GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA
EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

CAPÍTULO 06

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Vicente Merino Bohórquez
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

José Germán Sánchez Hernández
Servicio de Farmacia



PCR^{1,2}

- Correlación modesta con actividad endoscópica
- Se asocia con respuesta terapéutica
- Predice recaídas

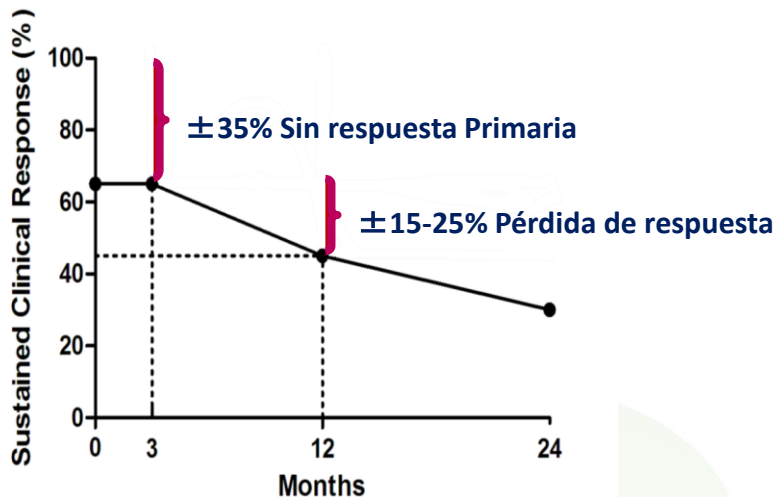
FeCal^{1,2}

- Puede ayudar a predecir respuesta terapéutica
- Puede predecir recaídas
- Correlación con curación mucosa

Fármaco Biológico	Etapa 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	23	≥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	≥23	≥14
Ustekinumab	Fin de inducción (semana 8)	≥3,5	≥7,0
	Mantenimiento	≥1	≥4,5

Biológicos: fármacos anti-TNF

Eficacia biológicos



% actuales:

- 20-30% fallo primario
- 30-40% fallo secundario

Problema en la...

1. Farmacocinética:
 - Acs
 - Niveles bajo de fármaco
2. Farmacodinámica:
 - Inflamación no inducida por vía del TNF



MEDICIONES DE NIVELES Y ACS

- Paciente varón de 18 años diagnosticado de una Enfermedad de Crohn fistulizante
- Con 2 años le diagnostican la SOSPECHA y más tarde se confirma la Enfermedad de Crohn (monogénica) con afectación ILEAL y COLÓNICA.
- Con 4 años empieza con la aparición de fístulas perianales interesfinterianas (que controla con cirugía)
- Desde el inicio se trata con prednisona (5-10 mg) a bajas dosis en los periodos de actividad de la EC, con mesalazina 2g/día y azatioprina 50 mg/día con varios ingresos por falta de control. A nivel nutricional necesita apoyos con suplementos (dieta enteral polimérica)
- Con 6 años se plantea inicio con infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas por falta de control (dolor abdominal, diarreas, RFA elevados,...) con el tratamiento actual



¿Es acertada la elección del gastroenterólogo al seleccionar infliximab como primera opción según la evidencia actual?



ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment ^{FREE}

Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, Torsten Kucharzik, Javier P Gisbert, Tim Raine, Michel Adamina, Alessandro Armuzzi, Oliver Bachmann, Palle Bager ... Show more

Author Notes

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 1, January 2020, Pages 4–22,

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180>

Published: 11 November 2019

Recomendación 3.3. ECCO CD Tratamiento GL [2019]

En pacientes con enfermedad de Crohn y fístula perianal compleja no hay evidencia suficiente sobre el efecto de la adición de inmunomoduladores al anti-TNF en la cicatrización de la fístula [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].

Recomendación 3.1. ECCO CD Tratamiento GL [2019]

Recomendamos infliximab para la inducción y mantenimiento de la remisión en fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn [recomendación fuerte; baja calidad de la evidencia].



Infliximab fue el primer agente que demostró ser eficaz en un ECA para inducir el cierre de fístulas perianales y mantener esta respuesta durante 1 año. ACCENT-II

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remicade está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Remicade solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Caso clínico: paciente con Enf. Crohn fistulizante multirefractario

- Tras dos años en tratamiento con infliximab y con un aceptable control
- Acude a urgencias por febrícula intermitente, dolor abdominal y diarreas (8-12 deposiciones) no sanguinolentas y la fístula abierta con débito.
- Analítica: Hb 9,8 g/dL , PCR 45 mg/L y Calprotectina: 1690 µg/g
- Los niveles de infliximab anteriores estaban en el rango de 5-8 µg/mL
- Nos solicitan a Farmacia la medición de niveles de infliximab. Los resultados muestran niveles indetectables (<0,01µg/mL) y presencia de anticuerpos anti-IFX a título bajo (<10 UA/mL)

**¿Cuál sería la recomendación que
indicarías ante esta situación?**



Algoritmo de decisión ACTITUD REACTIVA

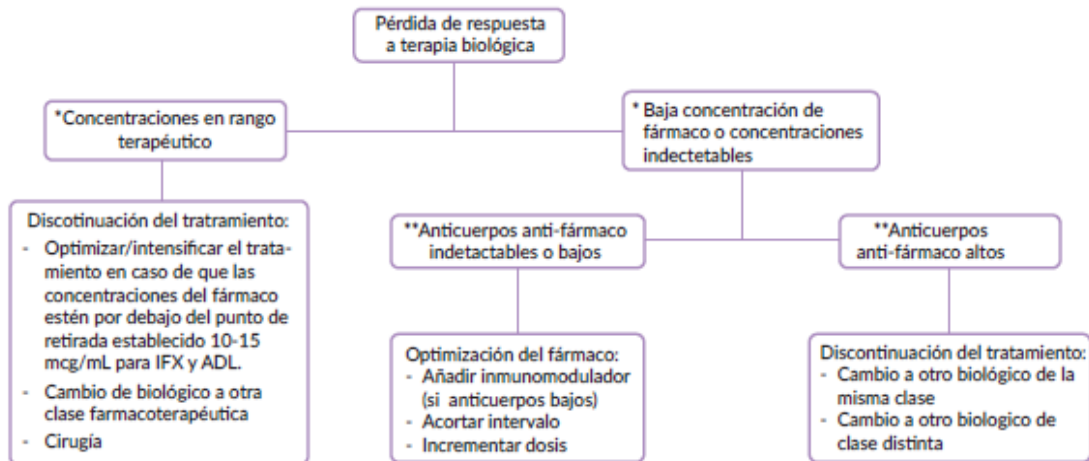
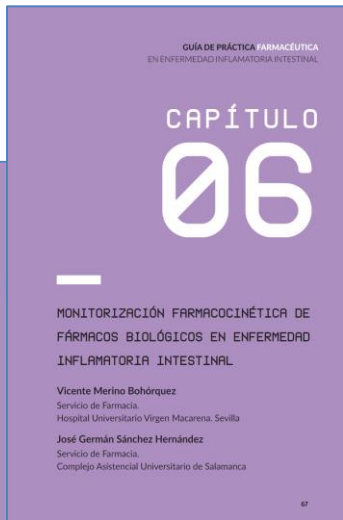


Figura 1. Algoritmo de monitorización farmacocinética de fármacos biológicos según actitud REACTIVA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento biológico.

* Para los valores relativos, véase la tabla 1;

** Anticuerpos contra infliximab superiores a 8 $\mu\text{g/mL}$ -eq para ELISA y superiores a 10 U/mL para HMSA.

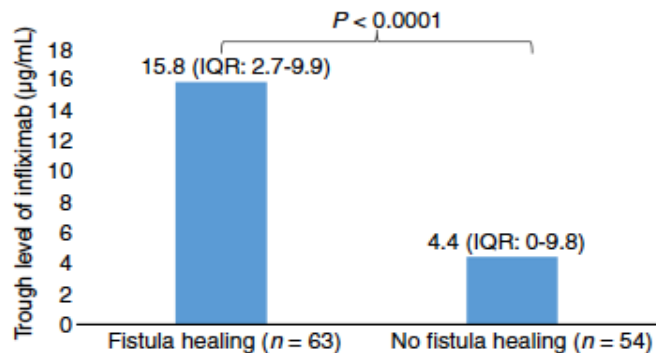
Adaptado de Papamichael and Cheifetz.

- Tras hacer la intensificación (10 mg/kg/4 semanas) y aumentar la dosis de azatioprina 100 mg/24 h
- Nos solicitan a Farmacia de nuevo la medición de niveles de infliximab. Los resultados muestran niveles de 3,6 µg/mL
- La PCR está en 28 mg/dL y la calprotectina en 1200 µg/g.
- Ahora ha desaparecido el dolor abdominal, obra 3-4 veces al día, pero sigue teniendo la fístula abierta.

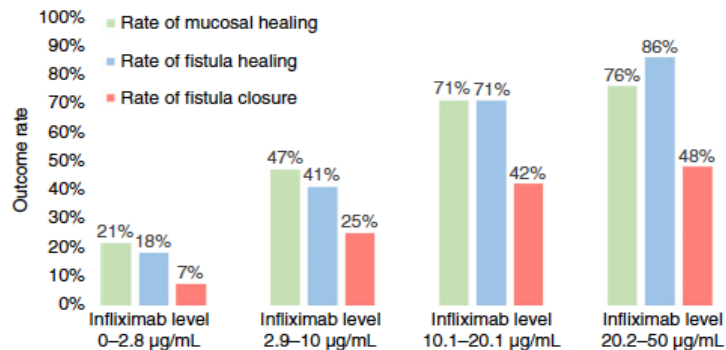
¿Cuál sería el objetivo terapéutico en cuanto a concentraciones de IFX en un paciente con Enfermedad de Crohn con fenotipo fistulizante?



- Retrospectivo, n=117, 2 centros
- Tto medio con infliximab de 29 sem (24-168) ,63% intensificados



Ac anti-IFX: 1.6% vs 26,9% (p<0,0001)



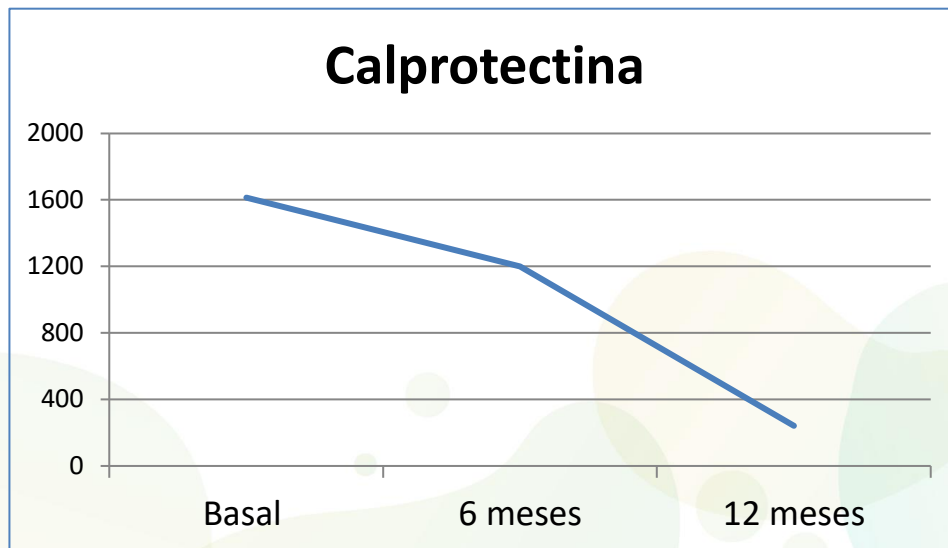


entre las semanas 14 y 54 se asociaron con valores de IFX ≥ 7 $\mu\text{g/mL}$. Por el contrario, niveles inferiores se asociaron con la aparición de AAF detectables. El ensayo PRECISION contó con una población de 80 pacientes con EII en tratamiento de mantenimiento con IFX que estaban en remisión y fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. En el primer grupo se mantendría la misma dosis y en el segundo grupo la dosis sería ajustada según los niveles séricos de IFX por encima de 3 $\mu\text{g/mL}$. Los datos del estudio sugieren que el grupo de pacientes al cual se le ajusta la dosis obtuvieron mejores resultados de remisión. Para el ajuste de dosis y mantener la concentración de IFX por encima de la óptima, se tuvo en cuenta: la concentración sérica de IFX del paciente, el intervalo de infusión, el peso corporal, los niveles de albúmina sérica, el sexo y la presencia de AAF detectables. Sin embargo, el punto de corte utilizado vuelve a ser de 3 $\mu\text{g/mL}$, considerado un umbral bajo para los pacientes con enfermedad fistulizante donde alguno de ellos volvió a sufrir una apertura de la fístula.

En la EC perianal fistulizante, los resultados han demostrado que niveles altos de IFX (9,25 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 2 y 7,25 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 6) se han asociado con la mejora clínica. En otro estudio que incluía a 117 pacientes en tratamiento con IFX, la curación de la fístula en el 54% de ellos en la semana 24 se asoció a un nivel de 15,8 $\mu\text{g/mL}$ comparado con aquellos que mantenían niveles en 4,4 $\mu\text{g/mL}$. Por tanto, estos estudios confirman que la EC perianal fistulizante mejora con niveles de IFX más altos de los habituales (≥ 10 $\mu\text{g/mL}$).

En la CU son igual de importantes las concentraciones séricas de IFX, donde se ha demostrado también que una concentración detectable en la semana 54 llevó a la remisión al 69% de los pacientes y a la mejora endoscópica del 76% del total. Al igual que una concentración indetectable de IFX conducía a una colectomía. En otro estudio se asoció los niveles del biológico > 8,3 $\mu\text{g/mL}$ con la curación endoscópica pasado un año de tratamiento.

- En los siguientes meses
- Conc. IFX=14,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Control del drenaje de la fístula perianal
- Normalización de la analítica



Significación clínica de la CALPROTECTINA

- La calprotectina fecal (CF) constituye la principal proteína citosólica de los neutrófilos.
- Es resistente a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante días.
- Ideal para uso en práctica clínica.
- Diferencia entre procesos inflamatorios y funcionales
- Actividad endoscópica
- Se asocia con la respuesta clínica y endoscópica al tratamiento
- Tiene valor pronóstico a corto plazo

Tabla 7 Interpretación de la determinación de la calprotectina fecal en diferentes escenarios clínicos

Situación clínica	Punto corte, $\mu\text{g/g}$	Interpretación
Diagnóstico diferencial de clínica digestiva ^a	50-100	Valores < 50-100 $\mu\text{g/g}$ hacen muy improbable la presencia de inflamación intestinal y permitirían obviar colonoscopias diagnósticas
Predicción de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa	250	Valores > 250 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica evidente (subíndice endoscópico de Mayo > 1)
	150	Valores < 150 $\mu\text{g/g}$ se asocian a ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia (subíndice endoscópico de Mayo 0) y de lesiones histológicas agudas en las biopsias
Predicción de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn	250	Valores > 250 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica cólica o ileocólica
	150	Valores > 150 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica en la enfermedad exclusivamente ileal
Predicción de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn	100	Valores < 100 $\mu\text{g/g}$ hacen muy improbable la recurrencia endoscópica. Periodicidad recomendada: 4-6 meses
Respuesta al tratamiento de inducción	150	Valores < 150 $\mu\text{g/g}$ tras la inducción (semana 8-12) hacen probable que se haya alcanzado la remisión endoscópica
Predicción de la recidiva	150	Valores repetidamente < 150 $\mu\text{g/g}$ hacen improbable la recidiva en los 3 meses siguientes. Periodicidad recomendada: 3-6 meses

^a En caso de individuos mayores de 50 años la colonoscopia podría estar indicada para descartar cáncer colorrectal.

- A los dos años del último episodio, el paciente vuelve con dolor abdominal, diarreas (10-12 diarias) y con la fístula abierta.
- Analítica: PCR=51 mg/L y Calprotectina=2390 $\mu\text{g/g}$
- Nos solicitan a Farmacia la medición de niveles de infliximab. Los resultados muestran niveles indetectables ($<0,01\mu\text{g/mL}$) y presencia de anticuerpos anti-IFX a título alto ($>10 \text{ UA/mL}$).

**¿Cuál sería la recomendación que
indicarías ante esta situación?**



Algoritmo de decisión ACTITUD REACTIVA

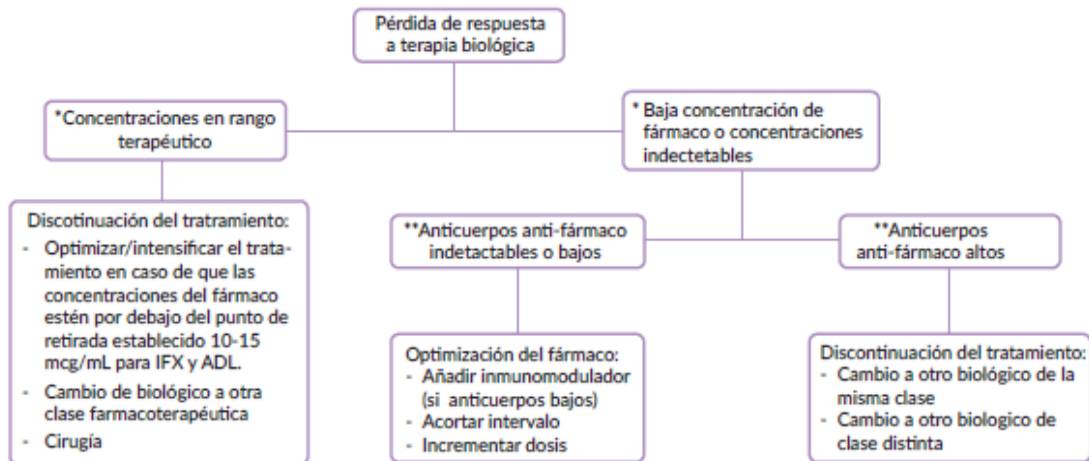
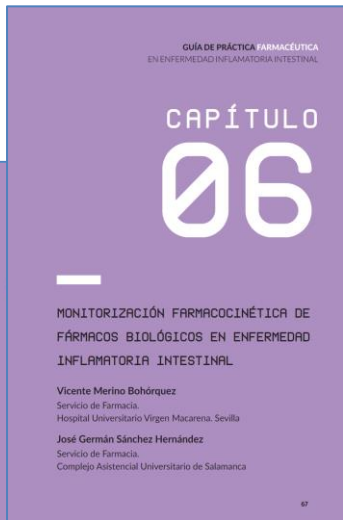


Figura 1. Algoritmo de monitorización farmacocinética de fármacos biológicos según actitud REACTIVA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento biológico.

* Para los valores relativos, véase la tabla 1;

** Anticuerpos contra infliximab superiores a 8 $\mu\text{g/mL}$ -eq para ELISA y superiores a 10 U/mL para HMSA.

Adaptado de Papamichael and Cheifetz.

JOURNAL ARTICLE

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment ^{FREE}

Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, Torsten Kucharzik, Javier P Gisbert, Tim Raine, Michel Adamina, Alessandro Armuzzi, Oliver Bachmann, Palle Bager ... Show more

[Author Notes](#)

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 1, January 2020, Pages 4–22,

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180>

Published: 11 November 2019

Recomendación 3.2. ECCO CD Tratamiento GL [2019]

Sugerimos que adalimumab se pueda utilizar para la inducción y el mantenimiento de la remisión en fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].

ENSAYOS CHARM y ADHERE → PACIENTE NAIVE

ENSAYOS CHOICE → PACIENTE FRACASO IFX
(39% cierre fistula)



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Enfermedad de Crohn pediátrica

Humira está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Pérdidas de respuesta a un 2º anti-TNF

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed

J. P. Gisbert^{**†}, A. C. Marín^{**†}, A. G. McNicholl^{**†} & M. Chaparro^{**†}

Objetivo:

- Investigar la eficacia y seguridad de un segundo agente anti-TNF tras el fallo primario/secundario o intolerancia a un primer anti-TNF.

Método:

- Criterios de inclusión: estudios que evalúan la eficacia de **infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y certolizumab-pegol (CZP)** como segundo anti-TNF en EC o CU.
- Estrategia de búsqueda: PubMed/Embase.
- Síntesis de datos: **porcentaje de respuesta/remisión**
- El metanálisis fue realizado utilizando el **método de varianza inversa**.

Si
intolerancia:
61% remisión

Si fallo
secundario:
45% remisión

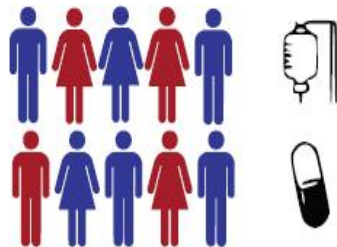
Si fallo
primario: 30%
remisión

Eventos adversos **leves** con **discontinuación <20%**

- Antes de iniciar la terapia con adalimumab biosimilar se decide comprobar la presencia de HLA-DQA1*05 que ya está disponible en el hospital como prueba de rutina

- Los resultados del HLA-DQA1*05 son **positivos**

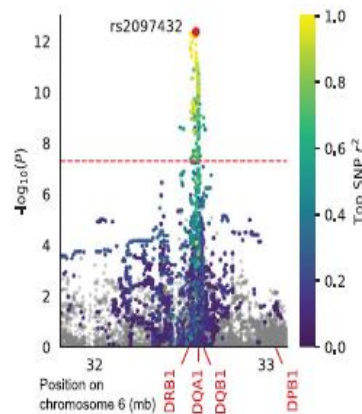
HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease



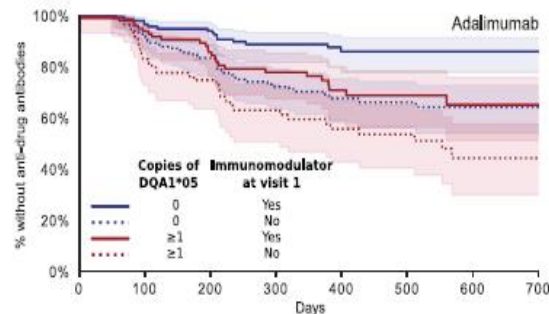
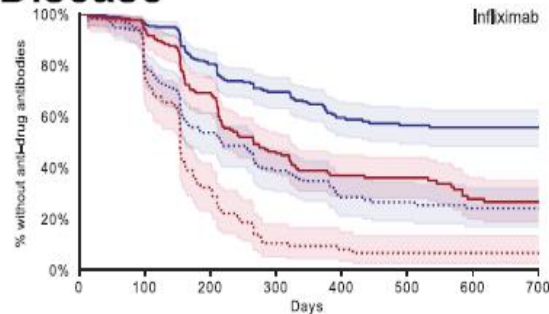
1240 patients with Crohn's disease treated with infliximab or adalimumab ± immunomodulator



Longitudinal measurement of anti-drug antibodies



Genome-wide association study identifies DQA1*05; hazard ratio 1.90 (95%CI 1.60-2.25)



Gastroenterology

¿Modifica la selección del biológico el que tenga HLA-DQA1*05 positivo ?

- Se inició adalimumab + azatioprina
- A los 18 meses en una analítica rutinaria aparecen niveles indetectables ($<0,01 \mu\text{g/mL}$) y presencia de anticuerpos anti-IFX a título alto (310 UA/mL).
- Acompañado de mal control durante este tiempo



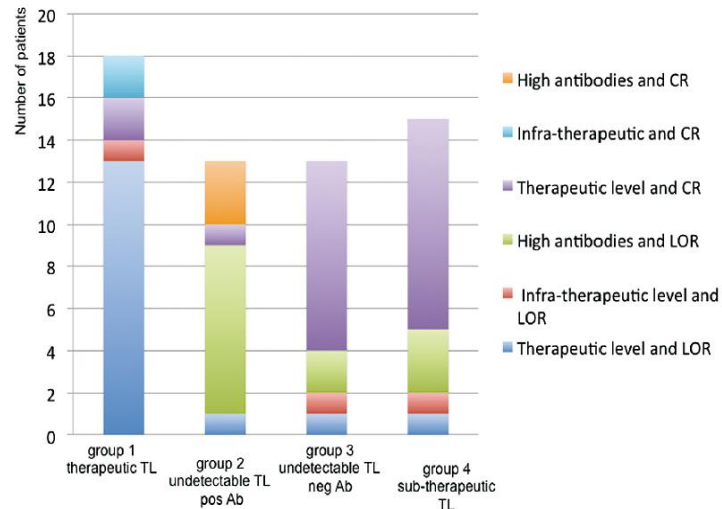
Inmunogenicidad en segundas líneas Anti-TNF

59 patients with loss of response under optimized anti-TNF1

inclusion: switch to anti-TNF2

	group 1, n=18 therapeutic TL	group 2, n=13 undetectable TL, positive Ab	group 3, n=13 undetectable TL, negative Ab	group 4, n=15 sub-therapeutic TL, inconclusive Ab
clinical remission, week 30, n	9/18	11/13	13/13	13/15
clinical remission, week 102, n	4/18	4/13	9/13	10/15

TL: trough levels; Ab: antibodies; TNF: tumor necrosis factor.



- Los pacientes en los que se **generan anticuerpos contra un primer anti-TNF** tienen un **alto riesgo** de desarrollar **anticuerpos contra un segundo anti-TNF**.
- - La **adición de un inmunomodulador** puede **revertir la situación** en algunos pacientes.

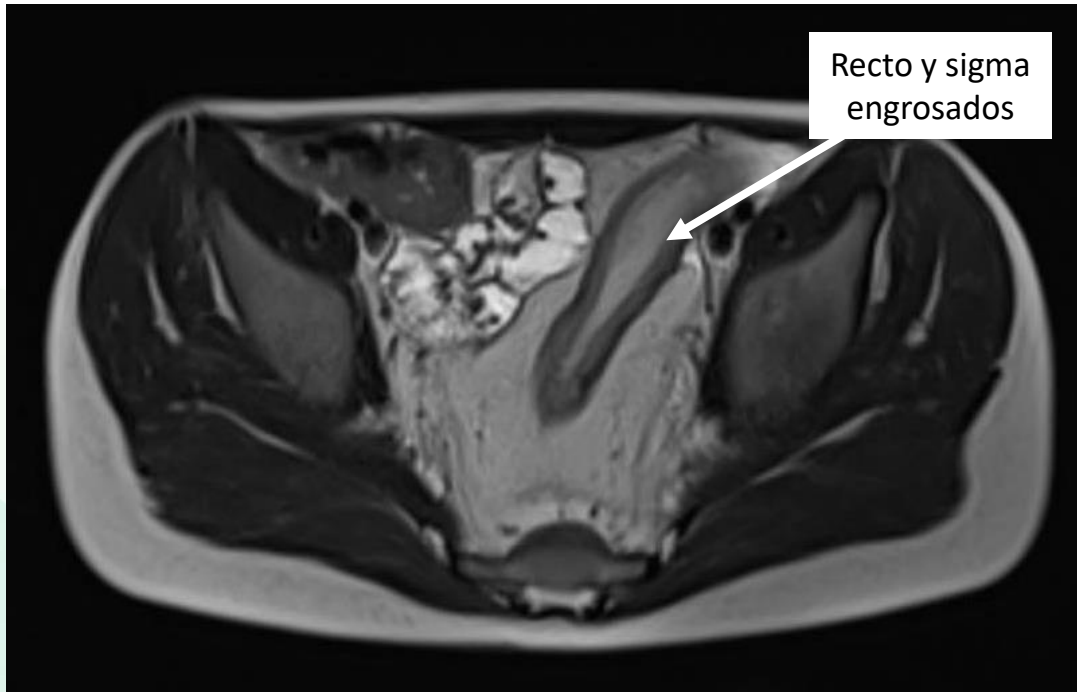


- Se decide inicio con Ustekinumab IV 260 mg (off-label)
- Posteriormente continúa con UTK 90 mg sc/8 semanas
- Al año requiere reinducción intravenosa por empeoramiento clínico y analítico.
- Al mes de la reiducción desarrolla una sepsis clínica sin confirmación bacteriológica que requiere ingreso en UCI-P.
- Tras el episodio de sepsis se decide ampliar intervalo de administración a 12 semanas y posteriormente retomamos el tratamiento cada 8 semanas.
- Se hizo seguimiento con medición de niveles y fueron indetectables a pesar de pautas de:
 - UTK cada 6 semanas → indetectable
 - UTK cada 4 semanas → indetectable
 - UTK 130 mg IV cada 4 semanas → indetectable
 - UTK 260 mg IV cada 4 semanas → 9,6 µg/mL (objetivo >4,5 µg/mL)
 - UTK 260 mg IV cada 5 semanas → 6,03 µg/mL (objetivo >4,5 µg/mL)
- Situación clínica: mejoría importante, con ausencia de dolor abdominal, mejor estado anímico. Realizaba 3-4 deposiciones, con sangre de forma intermitente, no despertares nocturnos y con buen apetito. Calprotectina muy elevada entre 3.000-4.000 µg/g

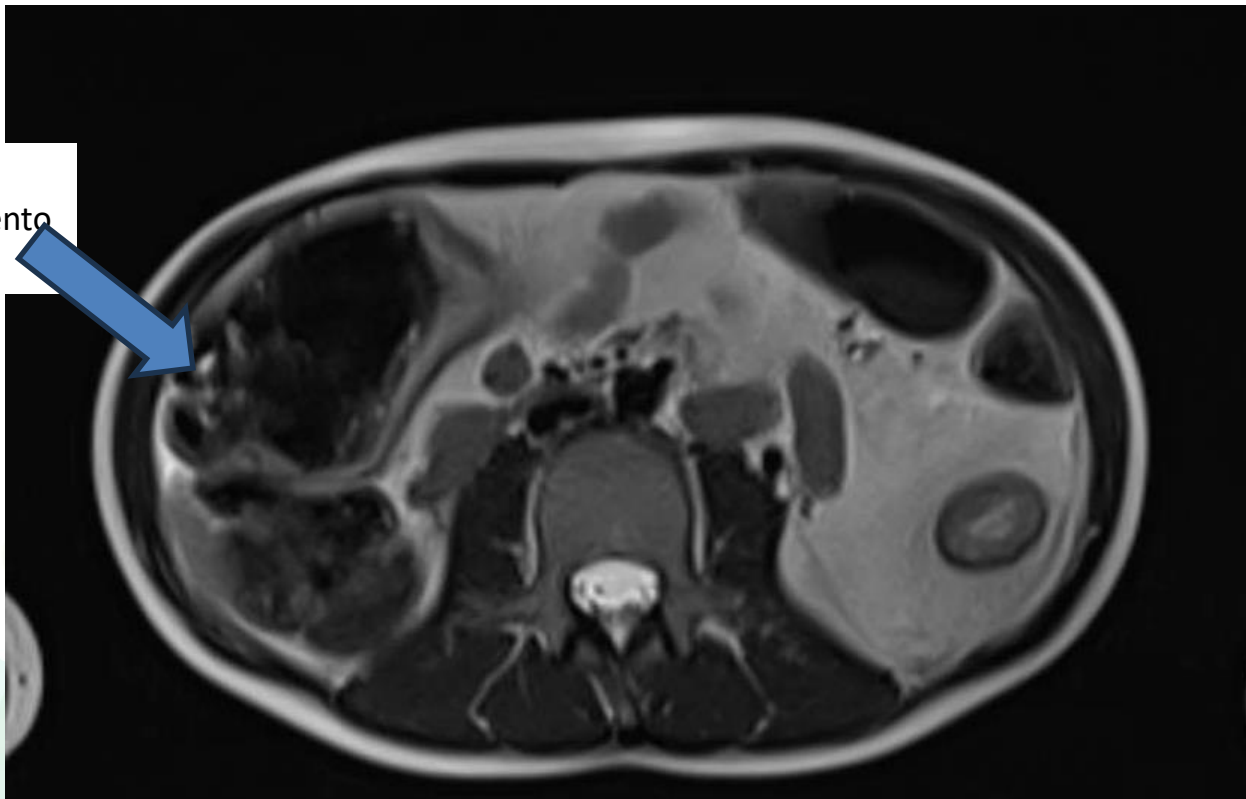


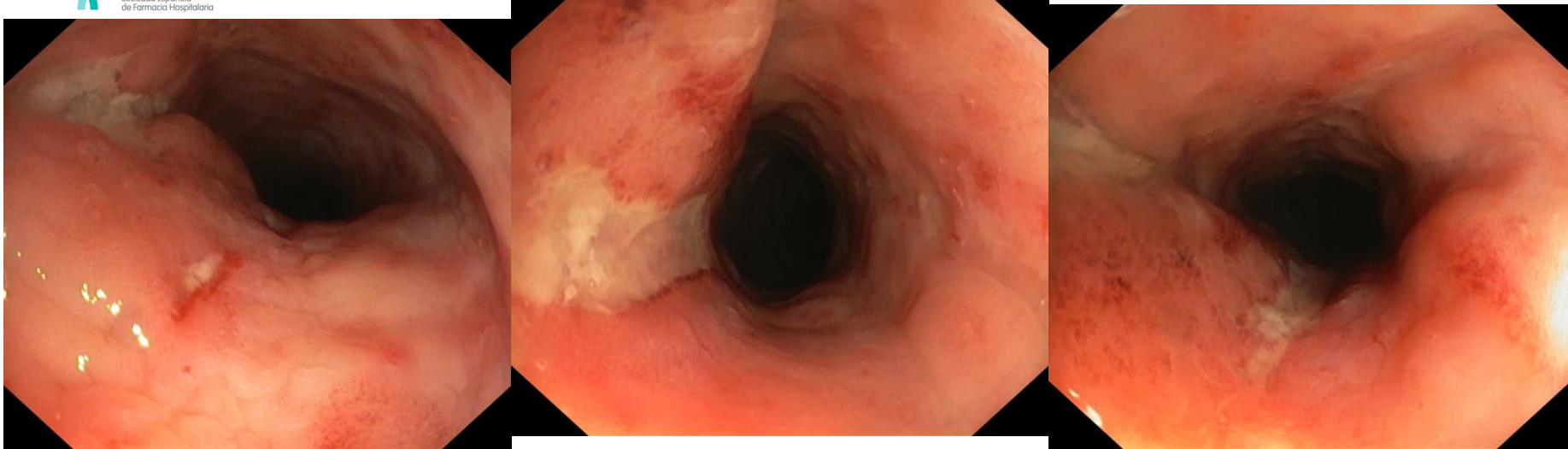
A los 3,5 años refiere empeoramiento clínico con aumento de las deposiciones hasta 7 al día con sangre fresca abundante, dolor abdominal y decaimiento, febrícula sin síntomas nocturnos. Fistula cerrada.

Extenso proceso inflamatorio que afecta al **colon transverso, sigma distal y recto superior** con un engrosamiento mural de hasta 9 mm en colon trasverso y 5 en el sigma, con restricción de la difusión y aumento de la vasculatura de los mesos que nos indican enfermedad activa.



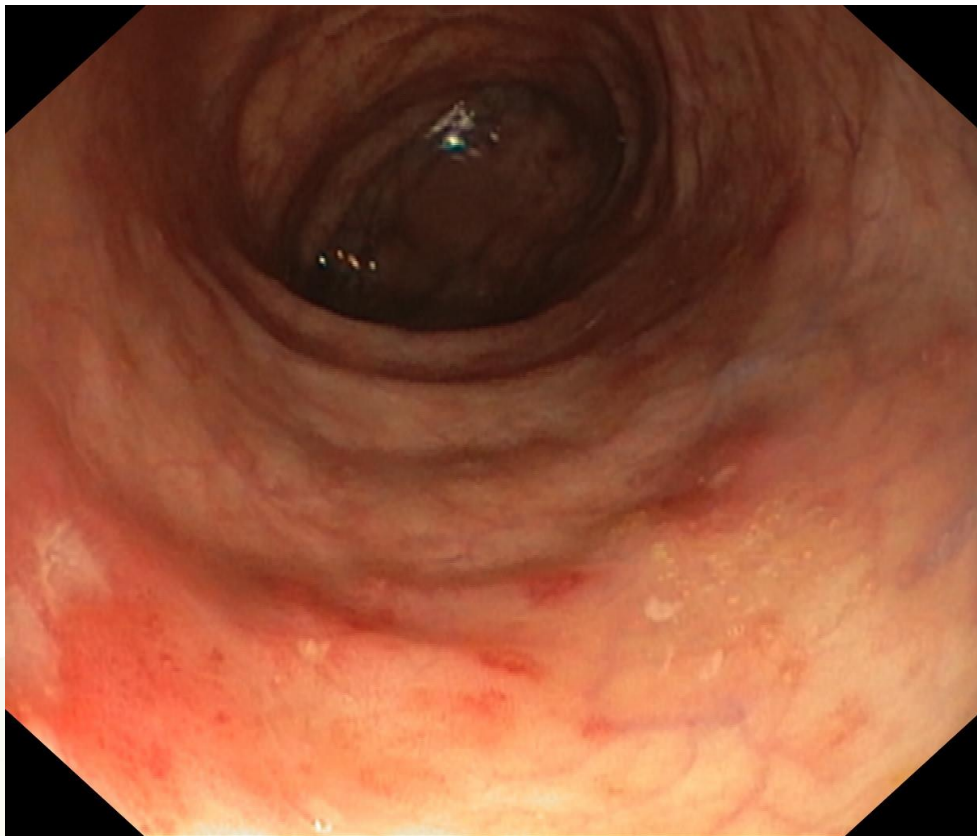
Edema y
engrosamiento
de colon





Antes del tratamiento: engrosamiento de la mucosa rectal que no permite el paso del endoscopio convencional. Úlceras profundas y alargadas.

Después del tratamiento: úlceras
superficiales. El recto menos
engrosado, permite el paso del
endoscopio.



- A los 3,5 años refiere empeoramiento clínico con aumento de las deposiciones hasta 7 al día con sangre fresca abundante, dolor abdominal y decaimiento, febrícula sin síntomas nocturnos. Fistula cerrada.

- EnteroRMN (sin contraste): identificamos un extenso proceso inflamatorio que afecta al colon transversal, sigma distal y recto superior con un engrosamiento mural de hasta 9 mm en colon trasverso y 5 en el sigma, con restricción de la difusión y aumento de la vasculatura de los mesos que nos indican enfermedad activa.

- Colonoscopia: se observa recto ulcerado y tubulizado hasta la unión con sigma. Desde unos 15 cms a unos 60 cms del margen anal la mucosa es de aspecto normal. A partir de aquí vuelve a observarse una mucosa edematosa y ulcerada. Se observa estenosis a unos 100 cms del margen anal que podemos franquear. Nos detenemos a esta distancia por no poder avanzar más.

- Analítica: Calprotectina 6907 $\mu\text{g/g}$, VSG 43 mm/h y Hb 10 g/dL.

- En este momento se ponen en contacto con Farmacia porque piensan que una doble terapia sería beneficiosa para el paciente.



Pediatric Drugs (2020) 22:409–416
<https://doi.org/10.1007/s40272-020-00396-1>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Combination of Biological Agents in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature

Christine Olbjørn^{1,2} · Jon Bergreen Rove¹ · Jorgen Jahnsen^{2,3}

Published online: 7 May 2020
 © The Author(s) 2020

Table 1 Characteristics of patients treated with a combination of **infliximab and vedolizumab** due to need for treatment escalation

Gender (age in years), diagnosis	Phenotype	Previous therapy	Fecal calprotectin, mg/kg	CRP, mg/L	ESR, mm/h	PUCAI/wPCDAI score	Duration of combination therapy	Outcome	Adverse events	Ongoing therapy
Boy (17.5), CD, celiac disease	L3, B3p	EEN, MTX, AB, CS, IFX	>3000	38	48	87.5	6 months	Colectomy	None	
Girl (17.5), UC	E4	AZA, CS, 5-ASA, IFX	1500	1	2	27.5	4 months	Remission	ATI	VDZ
Boy (17), UC	E4	5-ASA, CS, MTX, IFX	1246	2	9	65	8 months	Remission	ATI	VDZ
Boy (15), UC	E4	5-ASA, AZA, CS, IFX	2709	1	7	70	10 months	Remission	Elevated transaminases	VDZ
Boy (17.5), UC	E4	5-ASA, CS, AB, MTX, IFX	>1500	5	9	85	2 months	Colectomy	None	
Girl (14), CD	L4, L2, B3	EEN, AZA, CS, IFX	>3000	6	59	65	34 months	Colectomy	None	IFX
Girl (14), CD, RA	L4, L2, B1	EEN, CS, AB, IFX	>3000	47	27	65	8 months	Colectomy	None	IFX
Girl (17), CD+ PSC	L4, L3, B1	EEN, 5-ASA, CS, IFX	>2000	14	53	72.5	4 months	Remission	Eczema	VDZ



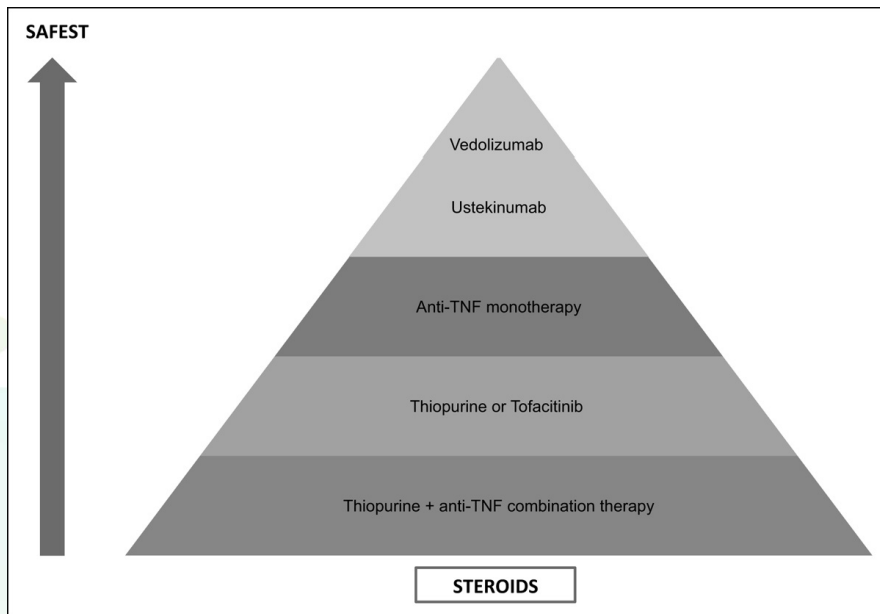
- 50% Remisión
- 50% colectomizados
- Duración corta
- Seguridad moderada

¿Y con infliximab asociado a ustekinumab en pacientes con psoriasis paradójica debida a anti-TNF?

Table 2 Characteristics of patients treated with combination therapy with **infliximab and ustekinumab** due to anti-TNF-induced psoriasis

Gender (age) duration of combination therapy	CD phenotype	Psoriasis distribution	Fecal calprotectin ^a , mg/kg	CRP ^a , mg/L	ESR ^a , mm/h	wPCDAI ^a score	IFX TL ^a , mg/L	Adverse events	Outcome	Ongoing therapy
Girl (15) 6 years	L4, L3, B1	Face, scalp, hair loss, palmoplantar	> 3000	32	86	80	9.3	No	CD flare with UST alone, remission with combo	ADA + VDZ
Girl (17) 7 years	L3, B3	Scalp, hair loss	> 1500	90	92	80	8	No	CD flare with UST alone, remission with combo	IFX + AZA
Boy (16) 12 months	L2, B3p	Scalp, hair loss	56	3	17	7.5	6	No	Remission	UST
Boy (11) 21 months	L4, L3, B1	Scalp, palmoplantar	294	1	14	7.5	5	No	Remission	IFX
Girl (15.5) 25 months	L4, L3, B1	Scalp, face, anogenital	1000	4	58	42.5	8.8	Skin infection, otitis externa	Remission	VDZ

Seguridad de los tratamientos para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal



	Infections	Opportunistic infections	Malignancies	Immunologic issues	Thrombosis	Metabolic disorders
Thiopurine/Anti-TNF combo	++	++	+	+	-	+
Tofacitinib	+	+	N/A	-	+	+
Anti-TNF monotherapy	+	++	+	++	-	+
Vedolizumab	+/-	-	N/A	+	-	+/-
Ustekinumab	+/-	-	N/A	+	-	-

++: Strong association; +: association; +/-: possible association → adverse events reported in clinical trials, although incidence rates are comparable with placebo; -: no association; N/A: data not available. TNF, tumor necrosis factor; Include combo, combination therapy.

Tras la revisión bibliográfica y teniendo en cuenta la historia clínica del paciente ¿Qué tratamiento verías más adecuado asociar?



¿Y si combinamos UTK+VDZ?

Table 3 Publications on combination of biologicals in the treatment of inflammatory bowel disease

Study	Year	Study type	Disease	No. of subjects	Medication	Efficacy	Adverse events
Sands et al. [24]	2007	RCT	CD	52	NAT+IFX	Good	Headache, CD exacerbation, nausea, nasopharyngitis
Hirten et al. [25]	2015	Case report	CD	1	IFX + VDZ	Benefit	No
Afzali and Chiorean [26]	2016	Case report	CD	1	ADA + VDZ	Remission	No
Fischer et al. [29]	2016	Case report	UC	1	CER + VDZ	Remission	No
Yzet et al. [23]	2016	Case report	CD/UC/PS	3	IFX + UST	Not effective for psoriasis	No
Bethge et al. [32]	2017	Case report	Pouchitis/SpA	1	ETA + VDZ	Remission	No
Liu and Loomes [28]	2017	Case report	CD	1	VDZ + UST	Remission	No
Huff-Hardy et al. [27]	2017	Case report	CD	1	UST + VDZ	Remission	Rotavirus
Roblin et al. [30]	2018	Case report	UC	1	VDZ + GOL	Remission	No
Buer et al. [21]	2018	Case series	CD/UC	10	9 IFX + VDZ 1 ADA + UST	Remission	3 UAI
Mao et al. [31]	2018	Case series	CD	4	1 ETA + UST/VDZ 1 VDZ + UST 2 VDZ + GOL	Remission in 3/4	HFMD, influenza, <i>Clostridium difficile</i>
Elmoursi et al. [33]	2020	Case report	CD	1	UST + VDZ	Remission	No
Kwapisz et al. [22]	2020	Case series	CD/UC	15	8 VDZ + TNF 5 VDZ + UST 2 UST + TNF	11/15 clinical improvement	<i>Salmonella</i> , <i>Clostridium difficile</i> , 4 infections, arthralgia

- Vedolizumab es específico (nivel intestinal)

- Los linfocitos diana son más numerosos en el colon que en ID

- El paciente desarrolló anticuerpos anti-IFX y anti-ADL

- La combinación UTK+VDZ es más segura que el resto (sepsis previa)

EII “DIFÍCIL DE TRATAR”

Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting



Tommaso Lorenzo Parigi, Ferdinando D’Amico, Maria T Abreu, Axel Dignass, Iris Dotan, Fernando Magro, Anne M Griffiths, Vipul Jairath, Marietta Iacucci, Gerassimos J Mantzaris, Colm O’Morain, Walter Reinisch, David B Sachar, Dan Turner, Takayuki Yamamoto, David T Rubin, Laurent Peyrin-Biroulet, Subrata Ghosh*, Silvio Danese*

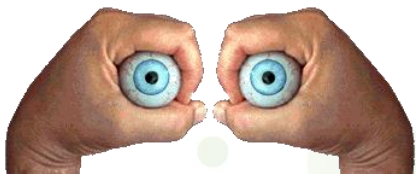
- Análisis Delphi
- 16 gastroenterólogos expertos
- Revisión de la literatura
- Propusieron 20 preguntas (consenso en 5)

Tabla 1 . Declaraciones aprobadas

	Declaración propuesta	Consenso	Votación
Declaración 2	El fracaso de los productos biológicos y las moléculas pequeñas avanzadas con al menos dos mecanismos de acción diferentes definen la EII difícil de tratar *	Aceptar	14/16 (88%)
Declaración 3	La recurrencia posoperatoria de la enfermedad de Crohn después de dos o más resecciones intestinales define la enfermedad de Crohn difícil de tratar †	Aceptar	14/16 (88%)
Declaración 7	La reservoritis crónica refractaria a los antibióticos define la EII difícil de tratar	Aceptar	15/16 (94%)
Declaración 14	La enfermedad perianal compleja define la enfermedad de Crohn difícil de tratar	Aceptar	16/16 (100%)
Declaración 19	Los problemas psicosociales coexistentes de un paciente que perjudican el manejo clínico adecuado definen la EII difícil de tratar	Aceptar	13/16 (81%)

EII=enfermedad inflamatoria intestinal.

CONCLUSIONES



- Actualmente el paciente se encuentra en remisión clínica
- Aunque sigue con los RFA (calprotectina y PCR altas)
- A nivel endoscópico no llega a la curación mucosa
- La asociación UTK+VDZ es efectiva y segura hasta el momento con niveles de UTK de 7,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y de VDZ de 22 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- El gastroenterólogo le ha propuesto la cirugía, pero no están convencidos (madre e hijo)



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

vicente.merino.sspa@juntadeandalucia.es