

CASO CLÍNICO: INDUCCIÓN ACELERADA DE INFLIXIMAB GUIADO POR MONITORIZACIÓN.

Saiz Molina, JJ; Pérez Fácil,A; González Escribano MC; De Salinas Muños; TE; Alañón Pardo MM; Proy Vega, B; Notario Dongil, C; Marcos de la Torre,A; Moreno Perulero,ML; Araque Arroyo,P. Hospital General La Mancha Centro Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

INTRODUCCIÓN

La terapia biológica dirigida frente al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) ha supuesto un cambio en el manejo de enfermedades crónicas inmunomediadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Existe una correlación entre las concentraciones séricas de fármacos anti-TNF α y la respuesta terapéutica en pacientes con EII. Sin embargo, la dosificación basada en concentraciones séricas presenta mejores resultados frente a la dosificación empírica. La monitorización farmacocinética de terapias biológicas en pacientes con EII podría contribuir a la optimización del tratamiento mediante la identificación temprana de fallos terapéuticos y su etiología, incluso antes de la manifestación de los síntomas clínicos. Dado que las terapias biológicas suponen un alto impacto económico, la monitorización farmacocinética de medicamentos facilitaría el desescalado terapéutico en aquellos pacientes con buena respuesta sostenida y concentraciones séricas elevadas, reduciendo además la exposición innecesaria al fármaco y la iatrogenia del tratamiento. Por ello proponemos un caso sobre la monitorización farmacocinética del infliximab con una pauta de inducción acelerada.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 33 años de edad que ingresa el día 2 de abril de 2022 por cuadro de 15 días de evolución de diarrea pastosas, con unas 10 deposiciones diarias, empeorando progresivamente. No alergias, no hipertensión arterial, no dislipemia, no fumadora y consumidora de alcohol esporádica. Trabaja en educación y presenta estrés laboral debido a que cambia de destino con frecuencia por lo que descontrola la dieta y los horarios comiendo fuera de casa en muchas ocasiones. Otros datos antropométricos de interés, 78 kg y 165 cm de altura. El dolor abdominal que presenta es difuso tipo cólico antes de la deposición siendo ésta sanguinolenta, no presenta náuseas ni vómitos pero sí picos febriles de hasta 38,5°C.

Otras exploraciones complementarias. Al presentar en la analítica parámetros susceptibles de enfocar al diagnóstico hacia una infección (leucocitos y Proteína C reactiva (PCR) elevada) se piden coprocultivos siendo éstos negativos para *Clostridium difficile* y otros como rotavirus. Es por esto se hacen radiografías de tórax y de abdomen, observándose elevación de hemidiafragma derecho y gas distal. Por ello se realiza una colonoscopia visualizándose una **Enfermedad de Crohn (EC) de afectación colónica fundamentalmente grave**. Junto a ello se realiza un TAC viéndose un engrosamiento cólico desde ángulo hepático con pequeñas adenopatías, hiperflujo vascular y un engrosamiento inflamatorio a nivel de íleon.

A raíz de ello y con idea de enfocar el tratamiento se piden serologías (Virus de la hepatitis, (VH), Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), Quantiferon), Mantoux; de resultados negativos, de cara a iniciar un posible tratamiento biológico y se cuantifica la actividad de la tiopurina metiltransferasa, con idea de iniciar azatioprina (AZA). También vemos que los niveles de calprotectina fecal >1000 ug/g, otro marcador de inflamación de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se encuentran elevados, superando el límite de cuantificación de la técnica del laboratorio. Así que tomando todos estos datos se llega al diagnóstico de una EC de debut con un brote grave y siguiendo la clasificación de Montreal sería A2 L3 y por patrón clínico B1.

Problemas de salud relacionados con la patología.

Viendo la evolución vamos a centrarnos a nivel nutricional, inflamatorio y farmacoterapéutico.

A nivel nutricional: es una paciente con riesgo de desnutrición. La actividad, es decir, el brote hace que tenga un déficit de ingesta al que se suma la acción de citoquinas proinflamatorias, hay malabsorción de nutrientes y se pueden perder proteínas por ulceraciones de la mucosa; además nos encontramos ante un estado hipercatabólico con mucho gasto energético. Si aplicamos un test de cribado como el MUST, viendo que la paciente había perdido 7 kg en los últimos días el riesgo de desnutrición es intermedio; pero si aplicamos los criterios GLIM de 2019 podríamos estar hablando de una desnutrición severa. Ante esta situación, desde el servicio de digestivo se solicita valoración por farmacia para iniciar nutrición parenteral por posible obstrucción intestinal. Se calcularon los requerimientos energéticos aplicando la fórmula de H-Benedict y aplicando un factor de estrés de 1,2, los cuales fueron de 1800 kcal/día. A nivel protéico se requerirían 1,2 g de proteínas/kg de N₂ saliendo unos requerimientos de 13,9 g de N₂. Inicialmente viendo que no se alcanzaban los requerimientos energéticos en un 60% se decidió iniciar suplementos hiperproteicos cada 8 horas. Sin embargo, no los llega a tolerar del todo bien; por lo que se habló por parte de endocrino y farmacia con cocina para adoptar una dieta blanda y sólo 1 suplemento diario a sorbos pequeños. Tres días después y ante la obstrucción intestinal a nivel de íleon se decidió iniciar Nutrición parenteral (NP) suplementada con potasio, fósforo, magnesio junto con tiamina para evitar el síndrome de realimentación obteniendo parámetros analíticos de desnutrición (prealbúmina 18,2mg/dL). Dos semanas después el cuadro se resuelve por sí solo, y la paciente comienza a tolerar dieta líquida, progresando, y llegando a una tolerancia a sólidos complementados con suplementos orales.

A nivel inflamatorio: se observa como desde el inicio del tratamiento inmunosupresor (figura1.) hay una bajada de los parámetros inflamatorios, en concreto la velocidad de sedimentación glomerular (VSG); pero en el caso de la PCR bajó con la administración de corticoides, pero se observa una cierta corticorretractariedad por lo que se decide iniciar tratamiento biológico con Infliximab (IFX).

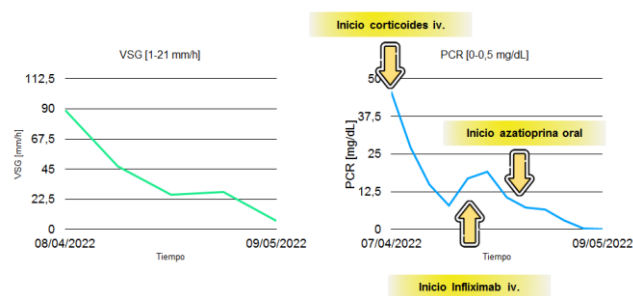


Figura 1. Evolución inflamatoria desde inicio de tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento farmacológico del brote: inicialmente ante un brote grave está indicado el uso de corticoides intravenosos. La paciente presentó buena respuesta clínica a los 2-3 días, pero tras 5 días, coincidiendo con la elevación de la PCR, presencia de heces sanguinolentas y mucha anemia (Hemoglobina: 6,8 g/dL, siendo necesario hasta 5 concentrados de hematíes); por lo que se considera a la paciente corticorretractaria; además la paciente ya contaba con algún factor como la edad, que al tener 33 años, es considerado mal pronóstico con corticoides. Era una paciente candidata a recibir tratamiento con IFX. Ante esta situación el servicio de digestivo solicita el inicio de IFX el día 15 de abril a pauta estándar de 5 mg/kg objetivando buena respuesta clínica, desapareciendo el sangrado. Por lo que ante buena respuesta e ingreso hospitalario se solicita al servicio de farmacia la posibilidad de realizar una inducción acelerada, avalada por el documento de recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), que escapa de la dosificación establecida en ficha técnica (acortando intervalos a 10 días y aumentando dosis a

10 mg/kg), solicitando así mismo al servicio de farmacia la monitorización farmacoterapéutica de IFX durante esta fase de inducción y posteriormente durante el mantenimiento. De cara al mantenimiento, se seguirá con IFX guiado por monitorización, a modo puente, hasta alcanzar niveles de AZA se empleará una pauta descendente de prednisona quedándonos finalmente con IFX + AZA 50 mg/12h, generando inmunosupresión necesaria porque IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico, reduciendo así el riesgo de anticuerpos antifármaco.

DISCUSIÓN Y APORTACIÓN MULTIDISCIPLINAR

Recomendaciones farmacoterapéuticas:

Ante este problema de salud y la solicitud del servicio de digestivo se procede a la monitorización farmacocinética del IFX, para ello se hace uso de un soporte informático MediWare Pharm y un modelo farmacocinético poblacional modelo Dotan 2014 (figura 2).

IFX es un fármaco con una curva de eliminación que podría asemejarse al de un modelo bicompartimental, por lo que son necesarios describir 4 parámetros cinéticos que son el aclaramiento (CL), Volumen central (Vc), aclaramiento intercompartimental y volumen periférico (Vp). Estimándose los parámetros poblacionales para el paciente.

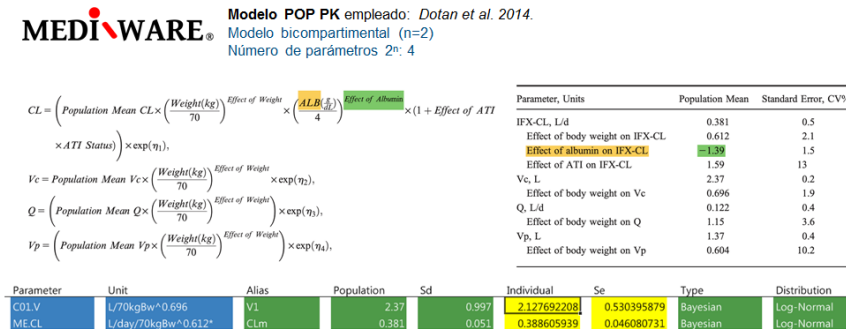
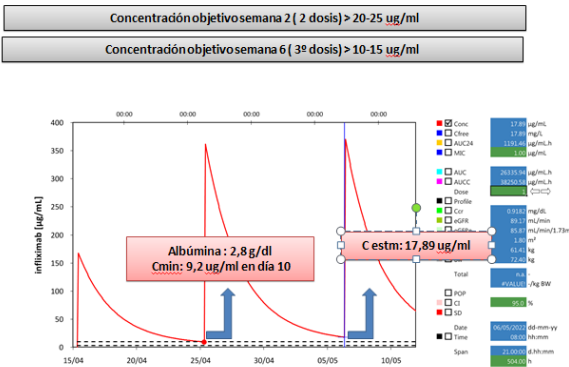


Figura 2: modelo farmacocinético Dotan et al. 2014 utilizado en la fase de inducción.

Durante la fase de inducción, el objetivo terapéutico antes de iniciar la segunda dosis, es decir a los 14 días tras la primera dosis, es el de obtener concentraciones superiores a 20-25 ug/ml. En nuestra paciente aun haciéndolo en el día 10 (inducción acelerada) la concentración previa a la administración de la segunda dosis estaba **en 9,2 ug/mL** (por debajo del objetivo terapéutico en semana 2), siendo óptimo el haber realizado la inducción acelerada.

Se recomendó administrar la 3ª dosis de inducción en la semana del 6 de mayo a dosis de 10 mg/kg, **estimándose una Cmin 17,9 ug/ml** (cumpliendo el objetivo C min > 10-15 ug/mL) (figura 3).



Sin embargo, en caso de buena evolución clínica de la paciente, la situación actual de la paciente iba a cambiar, ya que en este momento la albúmina introducida era de 2,8 g/dL, siendo el CI del fármaco muy elevado. Previo a la 3ª dosis de inducción (inducción acelerada) (semana del 6 de mayo) se observó una franca recuperación tanto a nivel inflamatorio como nutricional, se introdujo de un agente inmunomodulador (AZA), los niveles de albúmina habían cambiado; por lo que previo a la 3ª dosis de inducción, el día 9 de mayo el nivel de IFX no fue el predicho, fueron muy superiores; C min: 74 ug/mL. (Cmin objetivo (antes de la 3ª dosis de inducción) >10-15 ug/ml.) La situación de la paciente había cambiado. La Cmin era muy superior al límite superior de cuantificación de la técnica analítica (>20 ug/ml) existiendo bastante variabilidad residual. Sin embargo se estima una concentración en semana 6 dentro del valor objetivo ($\geq 10-15$ ug/ml). Dada la gran elevada variabilidad residual, se recomienda la extracción de un valor de concentración sérica de IFX (no valle) entre la semana 10 y semana 11, para estimar la velocidad de eliminación del fármaco con mayor precisión y proponer así una pauta posológica de mantenimiento. Para poder realizar una recomendación farmacocinética durante la fase de mantenimiento había que tener en cuenta que el modelo farmacocinético poblacional previo propuesto por *Dotan et al en 2014* ya no ajustaba bien en nuestra paciente, por lo que se decidió optar por otro modelo farmacocinético poblacional, propuesto en *Salamanca por Sanchez et al en 2020* (Figura 4). Este modelo farmacocinético poblacional sigue siendo un modelo de características farmacocinéticas donde el valor del CI dependerá del peso, anticuerpos frente al fármaco y la calprotectina fecal, por lo que en nuestra paciente sería útil teniendo en cuenta que la calprotectina tiene bastante peso en la predicción bayesiana pues persistía por encima de 1000 ug/g.

Modelo POP PK empleado. *Sanchez et al. 2020*

Modelo bicompartimental (n=2)

Parámetros 2ª: 4

Parm	Mean	SD	Unit
CL	0.0158	0.0036	L/h/70kg*0.177
Q	0.3	-	L/h
V1	4.8	-	L
V2	4.13	-	L

$$CL_i = CL \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.177} \cdot \left(\frac{FCP}{125}\right)^{0.0175} \cdot 4.24^{ATI}$$

Parameter	Unit	Alias	Population	Sd	Individual	Se	Type	Distribution
MECL	L/h/70kgBw*0.177*	CLm	0.0158	0.0036	0.016205406	0.001401106	Bayesian	Log-Normal

Figura 4: Modelo farmacocinético *Sanchez et al. 2020* utilizado en la fase de mantenimiento.

Fue un modelo que se ajustaba muy bien y con objeto de caracterizar mejor la eliminación se recomendó extraer Cséricas en semana 10-11 y así optimizar la pauta de mantenimiento a partir de la semana 14.

Así que a partir de ahí se pudo hacer una recomendación: Se decidió administrar la siguiente dosis en semana 13 para estar por encima de 5 ug/mL en la semana 14, pero faltaba ver la pauta. Utilizando dicho modelo farmacocinético se pudo realizar una recomendación. Utilizando la pauta estándar de ficha técnica (5 mg/kg/8 semanas) nos estimaba una Cmin 3,7 ug/ml pudiendo ser óptimo en el mantenimiento. Pero si nuestro objetivo es favorecer la curación de la mucosa el nivel óptimo se debe situar al menos en 6 ug/dL. Por lo que la recomendación farmacoterapéutica fueron dos: 5 mg/kg/cada 6 semanas (Cmin estimada 7,2 ug/dL) o 7,5 mg/kg/cada 8 semanas (Cmin estimada 5,3 ug/dL) siendo esta última por la que se decantó el digestivo (Figura 5).

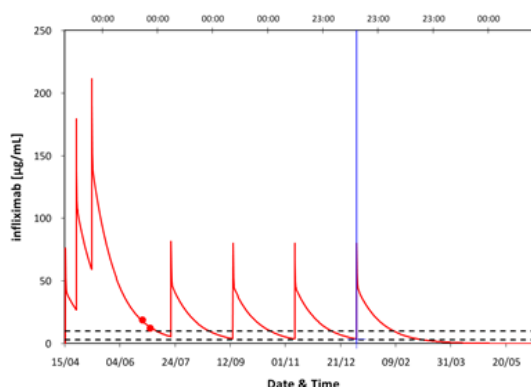


Figura 7: estimación bayesina con IFX 7,5 mg /kg/ 8 semanas

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con IFX 7,5 mg/kg/8 semanas con niveles dentro del intervalo terapéutico recomendado para la curación mucosa intestinal (5-10 ug/mL) Cmin 7,8 mcg/mL.

Discusión.

El farmacéutico hospitalario constituye un profesional esencial para poder conseguir los objetivos terapéuticos en enfermedad inflamatoria intestinal. Debido a ello, es clave su integración en el equipo multidisciplinar, conformado por médicos digestivos, cirujanos y nutricionistas. La Farmacocinética es una simplificación de la realidad. La realidad es el organismo, que es un sistema complejo. Con un modelo matemático es posible predecir esa complejidad, pero esos modelos deben simplificarse para aproximarse a la realidad de manera asequible. Infliximab es un fármaco dosificado por peso corporal según ficha técnica; sin embargo, existen múltiples fuentes de variabilidad no explicadas solo por el peso. El análisis farmacocinético con Bayes aglutina información que tenemos a priori (modelo poblacional) con la información que obtenemos a posteriori (Cp), estimando así los parámetros PK individuales y acceder a regímenes de dosificación individualizados. Siendo el farmacéutico de hospital una pieza clave para esta interpretación.

Bibliografía

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. ECCOJC. 2017;11(1):3-25.
2. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition. 2020;39(3):632-53.
3. Paredes JM, Moreno-Osset E. Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día. 2016;15(3):96-103.
4. Alañón Pardo MM, Roncero García-Escribano O, Bernardos Martín E, Legaz Huidobro ML, Moreno López MP, Valenzuela Gámez JC. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. OFIL-ILAPHAR. 2021; 31(1): 49-57.