MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTI-TNF EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD DE CROHN

CASOS CLÍNICOS SOMUFARH

Autor: ALICE CHARLOTTE VINEY

Revisores: MARÍA DEL ROCÍO GUTIÉRREZ CÍVICOS,

MARÍA SERGÍA GARCÍA SIMÓN

Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena



urciana de Farmacia Hospitalaria

ANTECEDENTES

- Paciente de 11 años de edad con alergia conocida a codeína.
- No hipertensión arterial ni diabetes mellitus.
- Vacunación completa para su edad.
- Intolerancia a lactosa.
- No antecedentes médico-quirúrgicos de interés.
- Antecedentes familiares: tía y tío con colitis ulcerosa.
- Tratamiento crónico: no refiere.

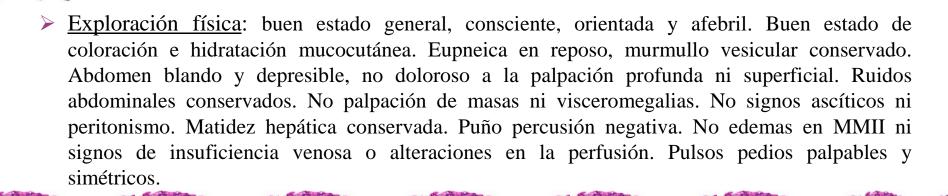


PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

- Varios episodios de diarrea y fiebre desde hace 2 meses por los que acude al Servicio de Urgencias.
 - □ 5 episodios de diarrea diarias, blandas sin sangre.
 - □ Retortijones dolorosos.
 - □ Pérdida de 5kg de peso (peso: 38kg).







PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

- Datos analíticos de interés¹:
 - PCR 4,4mg/dL (VN: <0,5mg/dL)
 - Hb 12,1g/dL (VN: 11,5-15,5g/dL)
 - Leucocitos $13,6x10^9/L$ (VN: $4,5-11,0x10^9/L$)
 - Neutrófilos 10,3x10⁹/L (VN: 1,8-7,7x10⁹/L)
 - Plaquetas 532x10⁹/L (VN: 150-450x10⁹/L)
 - Ig A normal. Marcadores de celiaquía negativos



- Estudio de heces: ausencia de parásitos, microflora normal.
 - Calprotectina fecal (CPF) 228μg/g (VN: <50μg/g)² 1
- AutoAC: ANA's negativos

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

➤ <u>Gastroscopia</u>: Esófago: calibre, mucosa y motilidad normal. Estómago: fundus, cuerpo y antro sin lesiones. Se toman biopsias en antro-cuerpo. Píloro centrado y permeable. Duodeno: sin lesiones hasta la segunda porción duodenal. Se toman biopsias para descartar celiaquía.

Diagnóstico: SIN HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS SIGNIFICATIVOS. AP: GASTRITIS Y DUODENITIS CRÓNICA ACTIVA. H.pylori –.

▶ <u>Íleocolonoscopia</u>: Inspección externa: sin lesiones. Tacto rectal: sin masas. Colonoscopia: hasta ciego visualizando válvula ileocecal. Desde 13cm de margen anal se aprecian aftas difusas aisladas hasta ciego donde se nacen más numerosas, tomándose biopsias a este nivel. Se exploran los últimos 20cm de íleon terminal apreciando ulceraciones estrelladas, fibrinadas de 1cm, con mucosa sana entre ellas compatibles con EIIC tipo Crohn que se biopsia.

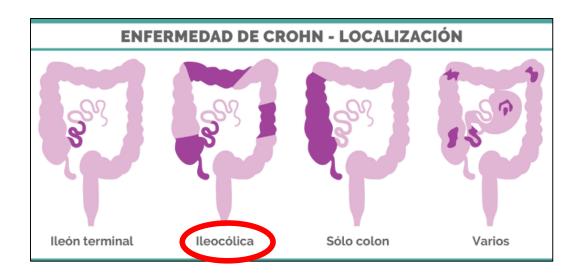
Diagnóstico: COMPATIBLE CON ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCÓLICA SES-CD 15 (ACTIVIDAD MODERADA).

AP: ÍLEON: COMPATIBLE CON ENFERMEDAD DE CROHN. COLON: COLITIS CRÓNICA ACTIVA.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Diagnóstico principal:
 - * ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE CROHN ILEOCÓLICA (EN BROTE MODERADO).

- Diagnósticos secundarios:
 - DIARREA
 - DOLOR ABDOMINAL



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE CROHN

- El término **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL** (EII) incluye dos trastornos de etiología distinta, **COLITIS ULCEROSA** y la **ENFERMEDAD DE CROHN**, que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.
- Ambos cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria.
- La ENFERMEDAD DE CROHN es un trastorno inflamatorio crónico tansmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo
- La EII en el niño tiene peculiaridades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos.
- Es importante la posible repercusión nutricional y sobre el crecimiento.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE CROHN

PAEDIATRIC CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX



DISEASE ACTIVITY (PCDAI)

< 10 → REMISIÓN

 $10-27.5 \rightarrow MILD$

30-37.5 **→** MODERATE

> 40 **→** SEVERO

DISEASE ACTIVITY (CDAI)

< 150 → REMISIÓN

 $>450 \rightarrow SEVERO$

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

TABLA IV. Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn.

• Según la Sociedad Española de Pediatría³.

Ileitis - Ileocolitis

- Nutrición enteral exclusiva
- Corticoesteroides
- Aminosalicilatos
- AZA/6-MP

Perianal

- Metronidazol
- Ciclosporina/Tacrolimus
- AZA/6-MP
- Infliximab

Fístula

- Metronidazol
- AZA/6-MP
- Infliximab

Dependencia o resistencia a corticoesteroides

- AZA/6-MP
- Metotrexate

Ileitis – Ileocolitis

- ☐ Nutrición enteral exclusiva
- **□**Corticosteroides
- **□**Aminosalicilatos
- □AZA/6-MP

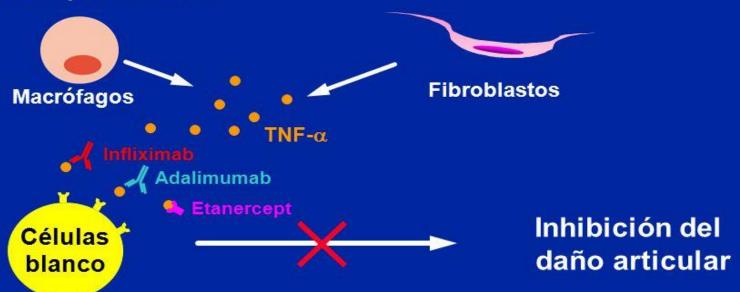
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Nutrición enteral exclusiva con dietas poliméricas hipercalóricas normoproteícas⁴.
- Terapia con corticosteroides: prednisona 30mg/día (2 semanas), luego pauta descendente reduciendo 5mg cada 10 días hasta suspender.
- Inmunomodulación con azatioprina 50mg/día v.o. (TPMT = 15,23U/mL → 1,5mg/kg/día) tras vacunación frente a VHB y VVZ^{5,6}.
- Infliximab 5mg/kg iv según ficha técnica⁷.
- Adalimumab sc según ficha técnica⁸.

PANCREATITIS AGUDA EN POSIBLE RELACIÓN CON AZATIOPRINA

Inhibidores del TNF: mecanismo de acción

- En tejido sinovial, las células T activadas estimulan a los macrófagos y fibroblastos a secretar TNF- α
- Adalimumab, infliximab y etanercept inhiben el daño articular inducido por el TNF-α



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Monitorización de los fármacos biológicos

La extracción de la muestra (valle) dependerá del fármaco:

1. INFLIXIMAB:

- <u>Inicios de tratamiento</u>: extracción del valle antes de la semana 14 tras la pauta de inicio (intensificación).
- <u>Continuación</u>:
 - > Pacientes respondedores: cada 6 meses.
 - Pacientes no respondedores: cuando se considera necesario determinar los niveles del fármaco.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Monitorización de los fármacos biológicos

La extracción de la muestra (valle) dependerá del fármaco:

2. ADALIMUMAB:

- <u>Inicios de tratamiento</u>: a las 16 semanas desde el inicio del tratamiento.
- Continuación:
 - Pacientes respondedores: cada 6 meses.
 - Pacientes no respondedores: cuando se considera necesario determinar los niveles del fármaco.

EVOLUCIÓN CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO ANTI-TNF

FECHA	FÁRMACO	NIVEL/SÍNTOMAS	DECISIÓN TERAPÉUTICA
JULIO 2015	INFLIXIMAB 5mg/kg iv (semana 0, 2,	- Asintomática	Mantener misma
(INICIO)	6 y mantenimiento cada 8 semanas	- PCR normal	pauta.
OCTUBRE	<u>INFLIXIMAB</u> 5mg/kg iv cada 8	-Sintomatología	Intensificación de la
2016	semanas	clínica	dosis a 5mg/kg cada
			6 semanas.
NOVIEMBRE	<u>INFLIXIMAB</u> 5mg/kg iv cada 6	- CDAI = 297 (severo)	Se cambia a
2016	semanas	- Cp < 0,04 μg/mL	ADALIMUMAB SC
		(rango: 3-10 μg/mL)	debido a una
		- Anticuerpos	concentración sérica
		negativos	indetectable y un
			posible falso
			negativo en la
			medida de los
			anticuerpos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO ANTI-TNF

DICIEMBRE	ADALIMUMAB (semana 0: 80mg;	- Cp = 11,62 μg/mL	Se suspende el
2016	semana 2: 40mg; después 40mg/15	(rango: 5-12 μg/mL)	tratamiento con
(INICIO)	días)	- Paciente ingresa por fiebre en varias	ADALIMUMAB por ausencia de
		ocasiones	respuesta clínica
			(múltiples ingresos, fiebre secundaria a
			absceso, patrón
			fistulizante.
			Tratamiento con
			antibióticos.
MAYO 2017	INFLIXIMAB 5mg/kg iv (semana 0, 2,	- Reacción infusional	Se suspende
(REINICIO)	6 y mantenimiento cada 6 semanas)	tras la 2ª dosis	tratamiento con
			INFLIXIMAB
JUNIO 2017	ADALIMUMAB (semana 0: 80mg;	- PCDAI 40-50	Mantener pauta
(REINICIO)	semana 2: 40mg; después	(moderado)	semanal
	40mg/semanal)	- Inducción a la	
		remisión y control de	
		la actividad perianal	
		además del brote	

EVOLUCIÓN CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO ANTI-TNF

JULIO 2017	ADALIMUMAB 40mg/semanal	-Cp = 11,00 μg/mL	Mantener misma
		(rango: 5-12 μg/mL)	pauta
		-PCDAI 5 (remisión)	
OCTUBRE	ADALIMUMAB 40mg/semanal	- Odinofagia y caída	Se amplía el intervalo
2017		excesiva de pelo	a cada 2 semanas
OCTUBRE	ADALIMUMAB 40mg/bisemanal	- Cp = 19,5 μg/mL	Se amplía el intervalo
2017		(rango: 5-12 μg/mL)	a cada 3 semanas
		- Aún presenta	
		alopecia significativa	
DICIEMBRE	ADALIMUMAB 40mg/3 semanas	- Cp = 8,02 μg/ <u>mL</u>	Mantener misma
2017		(rango: 5-12 μg/mL)	pauta
		-Resolución de aftas	
		orales y caída de pelo	

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- > Se llevó a cabo la validación farmacéutica de las prescripciones médicas, además de la preparación en el Servicio de Farmacia de infliximab para hospital de día.
- > Se proporcionó información escrita y oral sobre la posología, forma de administración y conservación de adalimumab, así como de los posibles efectos adversos y los consejos sobre medidas para paliarlos.
- > Se realizó el seguimiento detectando posibles reacciones adversas medicamentas.
- Se monitorizaron los niveles de los fármacos biológicos anti-TNF teniendo en cuenta la sintomatología clínica y la presencia o no de anticuerpos frente al fármaco, para determinar como parte del equipo multidisciplinar el plan terapéutico y colaborar en la decisiones terapéuticas en cuanto al tratamiento farmacológico.





BIBLIOGRFÍA

- 1. Ferrer Bradly I, Hinojosa del Val J. Definitions, clinical manifestations and diagnosis of Crohn's disease. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditada*. 2012;11(5):257-265.
- 2. Rodríguez-Moronta F, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):400-6.
- 3. Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Sociedad Española de Pediatría. España p.151-160.
- 4. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Lacasa Maseri S, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Reico MI et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(1):47-54.
- 5. Ficha técnica de Imurel®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.html.pdf (CIMA) (último acceso 12/02/2018).

BIBLIOGRFÍA

- 6. Alvarez Beltran M, Infante Pina D, Tormo Carnicé R, Segarra Cantón O, Redecillas Ferreiro S. Optimising azathioprine treatment: determination of thiopurine methyltransferase activity and thiopurine metabolites. An Pediatr (Barc). 2009;70(2):126-31.
- 7. Ficha técnica de Remicade®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT_99116001.pdf (CIMA) (último acceso 12/02/2018).
- 8. Ficha técnica de Humira®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/103256017/FT_103256017.html.pdf (CIMA) (último acceso 12/02/2018).