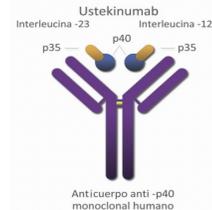


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 7

USTEKINUMAB



AUTORES: MARÍA GARCÍA HERVALEJO, IRENE CONDE GONZÁLEZ

REVISOR: JOSÉ GERMÁN SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

GRUPO FARMACOLÓGICO: Inhibidores de la interleucina

MECANISMO DE ACCIÓN: Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano que se aglutina con especificidad a la subunidad de la proteína p40 utilizada por las citoquinas IL-12 e IL-23. Su efecto clínico se asocia a la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de ciertas enfermedades inmunomediadas, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Psoriasis en placas
- Psoriasis pediátrica en placas
- Artritis psoriásica

PRESENTACIONES DISPONIBLES:

- Administración perfusión intravenosa (IV): ustekinumab 130 mg vial (Stelara®).
- Administración subcutánea (SC): ustekinumab 45 mg solución inyectable y solución inyectable en jeringa precargada (Stelara®); ustekinumab 90 mg solución inyectable en jeringa precargada (Stelara®).

POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA:

Psoriasis y artritis psoriásica: dosis inicial de 45 mg SC seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (si >100 kg se emplean dosis de 90 mg).

Enfermedad inflamatoria intestinal:

- **INDUCCIÓN:** se inicia con una dosis intravenosa en función del peso corporal:

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada (aproximadamente 6 mg/kg)	Número de viales de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

- **MANTENIMIENTO:** 90 mg sc en la semana 8 y cada 12 semanas.

REACCIONES ADVERSAS:

- Infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, mareo, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor de espalda, mialgias, artralgia, cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS (para la enfermedad inflamatoria intestinal):

- **ABSORCIÓN:**
 - Vía subcutánea: biodisponibilidad 57%
- **DISTRIBUCIÓN:**
 - Vd central: 3,1 L
 - Vd periférico: 1,43 L
- **METABOLISMO:** no se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.
- **ELIMINACIÓN:**
 - Aclaramiento: 0,19 L/día en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
 - Semivida: 19 días (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Xu et al. 2020 (desarrollado en pacientes con colitis ulcerosa) y Adedokun et al. 2022 (enfermedad de Crohn).



INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:

	Concentraciones para alcanzar la respuesta o remisión clínica (µg/mL)	Concentraciones para la curación de la mucosa (µg/mL)
Fin de inducción (semana 8)	≥ 3,5	≥ 7,0
Mantenimiento	≥ 1	≥ 4,5

MOTIVOS DE MONITORIZACIÓN PK



- Disponibilidad de una técnica analítica.
- Elevada variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas en fase de inducción y en fase de mantenimiento.
 - o Principales covariables: sexo, peso corporal, albúmina, proteína C reactiva (PCR), calprotectina fecal (CF), anticuerpos anti-ustekinumab (AAU) y fallo a terapia previa con anti-TNF.
- Respuesta medible de forma objetiva.
- Buena correlación entre concentración plasmática y respuesta.
- Evidencia de puntos de corte de concentraciones asociados a respuesta.
- Evidencia cada vez mayor sobre su utilidad clínica.

CASO CLÍNICO: MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE USTEKINUMAB EN UN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA

COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa (CU) es una de las formas más comunes de presentación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En esta patología se observa una inflamación de la mucosa del colon desde la región rectal que se extiende en sentido ascendente y de forma continua, sin tramos intermedios no afectados ni mucosa sana intralesional. La CU extensa o pancolitis es una forma de CU que afecta a todo el intestino grueso y es la patología inflamatoria intestinal que presenta un curso evolutivo más grave e incapacitante, que en muchas ocasiones acaba en colectomía.

Existen diferentes líneas de tratamiento para el tratamiento de esta patología, en función del curso evolutivo y de la gravedad de la enfermedad. Los fármacos biológicos se utilizan en pacientes refractarios o intolerantes a los inmunosupresores clásicos análogos de purinas. Actualmente están autorizados anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF): infliximab, adalimumab y golimumab; inhibidores de integrinas: vedolizumab; y anticuerpos anti-interleucina 12 y 23 (anti-IL12/23): ustekinumab.

La respuesta terapéutica a las dosis estándares de estos fármacos no es universal y muchos pacientes presentan falta o pérdida de respuesta, la cual se atribuye en gran medida a la alta variabilidad farmacocinética individual. La monitorización terapéutica de las concentraciones séricas del fármaco (TDM) es una estrategia que permite reducir esta variabilidad y personalizar el tratamiento, con el objetivo de conseguir una mayor efectividad y seguridad, así como una menor inmunogenicidad al mismo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 34 años, sin alergias/intolerancias conocidas, diagnosticada en 2018 de pancolitis ulcerosa corticorresistente, en tratamiento de mantenimiento con mesalazina por vía oral y en enemas. En julio de 2019 la paciente ingresa con un brote moderado/grave de pancolitis y se decide iniciar tratamiento con infliximab IV, con una primera dosis de 10 mg/Kg, debido a la gravedad y extensión del brote. Posteriormente, en la fase de mantenimiento, se intensificó proactivamente el tratamiento (5 y 10 mg/kg cada 4 semanas), debido a que la paciente presentó una concentración mínima (Cmin) por

debajo del margen terapéutico y un título elevado de anticuerpos anti-infliximab (>250 AU/mL). Al no revertirse la inmunogenicidad, se decidió suspender el fármaco y utilizar otro medicamento biológico.

En marzo de 2020, antes de llegar a iniciar un nuevo tratamiento biológico, la paciente vuelve a ingresar con clínica de 6 deposiciones sanguinolentas al día, dolor abdominal, astenia, pérdida de peso y anemia (Índice Mayo de 7). Se inicia tratamiento con ciclosporina IV a dosis de 5 mg/Kg/día, para inducir la remisión del brote, y con vedolizumab IV como tratamiento de mantenimiento. La paciente presentó inicialmente una mejoría y fue dada de alta hospitalaria. En las semanas sucesivas, la paciente manifestó una pérdida de respuesta al tratamiento combinado, a pesar de que las C_{min} de vedolizumab eran teóricamente adecuadas (20-25 µg /mL), por lo que se consideró como fracaso farmacodinámico al tratamiento. Debido a ello, se inició una tercera línea de tratamiento con tofacitinib oral a 10 mg/12h, que tampoco condujo a una mejoría clínica.

La paciente vuelve a ingresar en julio de 2020 por un nuevo brote grave de pancolitis. Se inició un nuevo ciclo de ciclosporina IV a la dosis habitual de 5 mg/Kg/día, pero a pesar de presentar concentraciones séricas dentro del margen terapéutico, no se obtuvo en la paciente mejoría clínica y se mantuvieron marcadores inflamatorios elevados y anemia, siendo subsidiaria de cirugía de resección de colón.

Finalmente, con la ayuda de la TDM se propuso utilizar dosis de ciclosporina superiores a las habituales y acortar también el intervalo de dosificación a cada 8 h, con el objetivo de conseguir concentraciones mínimas más altas y sostenidas y se añadió ustekinumab 390 mg IV.

PACIENTE Y TRATAMIENTO



- Mujer 34 años sin alergias ni patologías previas.
- Diagnóstico 2018: PANCOLITIS ULCEROSA CORTICORRESISTENTE en tratamiento con mesalazina por vía oral y en enemas

TRATAMIENTO POSTERIOR:

- 1ª línea de tratamiento: infliximab 10 mg/ kg IV en inducción y posteriormente 5 y 10 mg/kg cada 4 semanas
- 2ª línea de tratamiento: ciclosporina IV seguida de vedolizumab IV
- 3ª línea tratamiento: tofacitinib oral
- 4ª línea tratamiento: ciclosporina IV
- 5ª línea tratamiento: ustekinumab IV en combinación con ciclosporina

MÉTODO SOAP: monitorización PK de ustekinumab y optimización posológica

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente que ha fracasado a numerosas líneas de tratamiento e inicia nueva línea de tratamiento con ciclosporina en combinación con ustekinumab, con el objetivo de mantener remisión del brote de pancolitis.	Optimización del régimen posológico de ustekinumab mediante la monitorización farmacocinética proactiva en fase de inducción y durante el periodo de mantenimiento.

Subjetivo

Astenia intensa, heces con sangre, falta de apetito, dolor intenso a nivel hipogástrico, vómitos, abdomen blando y depresible.

Objetivo

Hemoglobina 10,1 g/dL, proteínas plasmáticas 5,6 mg/dL, albúmina sérica 2,8 g/dL, proteína C reactiva 8,05 mg/dL, hierro 20 µg/mL, calprotectina fecal (CF) > 1000 mg/kg y actividad endoscópica grave que afecta a la mucosa de forma continua y con úlceras de gran tamaño (índice endoscópico de severidad en CU –UCEIS-: 8 puntos).

Análisis

Tras el último brote en julio de 2020 y manejo del mismo con ciclosporina, la paciente experimentó una mejoría de su situación clínica, se evitó la cirugía y recibió el alta hospitalaria con ciclosporina oral a una dosis de 200 mg/12 horas, con ajuste posológico durante el curso del tratamiento según TDM. Además, se decidió añadir al tratamiento ustekinumab IV para mantener la remisión del brote. La pauta instaurada de ustekinumab fue la dosis estándar de ficha técnica de 390 mg IV.

Plan

Con el objetivo de mantener C_{min} dentro del intervalo terapéutico, se determinaron las concentraciones séricas de ustekinumab y se controlaron también los parámetros clínicos y bioquímicos de inflamación, para ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento.

Con la concentración obtenida en la semana 2 (35 µg/mL), se estimó una concentración en semana 8 de inducción infraterapéutica (<5-7 µg/mL). Además, la paciente presentaba respuesta parcial con respuesta clínica (índice Mayo parcial de 2), sin remisión y un descenso significativo de la CF (420 mg/Kg). Por todo esto, se recomendó administrar una dosis adicional de 130 mg IV en la semana 3.

Teniendo en cuenta los antecedentes de gravedad de los brotes de la paciente y la necesidad de concentraciones altas de ciclosporina, se decidió que el objetivo de concentraciones de ustekinumab de la paciente debería estar por encima de los 7-8 µg/mL para maximizar la probabilidad de respuesta y curación mucosa, de acuerdo a la bibliografía consultada³.

Realizando estimaciones bayesianas de diferentes pautas de mantenimiento subcutáneo utilizando una adaptación validada del modelo farmacocinético poblacional de Xu et al. 2020, con el programa Abbottbase PKSystem (PKS), se observó que no se alcanzaba la Cmin objetivo con la máxima intensificación de 90 mg cada 4 semanas. Por tanto, se decidió establecer una pauta de mantenimiento con ustekinumab por vía IV (130 mg/4 semanas), para poder alcanzar dichas concentraciones y reducir el riesgo de fallo.

Seguimiento

Se determinaron las concentraciones séricas de ustekinumab en las semanas sucesivas, cuya evaluación a lo largo del tratamiento se recoge en la siguiente tabla.

Semana de tratamiento	Dosis administradas de ustekinumab (mg)	Cmin de ustekinumab (µg/mL)
0	390	140
2	-	35
3	130	25
6	-	21
7	-	8,7
8	130	8,2
12	130	16
16	130	14

Posteriormente, con una pauta IV de mantenimiento optimizada a 130 mg/5 semanas, la paciente presentó remisión clínica (Mayo=0), bioquímica (CF indetectable) y endoscópica. Se pudo disminuir la dosis de ciclosporina hasta su retirada, evitándose así las toxicidades que este fármaco produce a largo plazo. Durante el seguimiento, la paciente ha presentado concentraciones mínimas de 7-8 µg/mL que han permitido mantener esa pauta posológica de 130 mg/5 semanas IV.

Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con ustekinumab en monoterapia y su evolución clínica desde entonces ha sido favorable, presentando 1-2 deposiciones al día, discretas molestias abdominales, aumento de peso y disminución de marcadores inflamatorios. Todo esto ha permitido a la paciente incorporarse nuevamente a la vida laboral y conseguir una calidad de vida aceptable.

DISCUSIÓN

El desarrollo de la farmacocinética poblacional y la utilización de modelos farmacocinéticos propios y bibliográficos ha permitido identificar pacientes con necesidad de dosis individualizadas superiores a las habituales, por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa extensa (pancolitis) y alta carga inflamatoria de inicio, como la que presentaba la paciente de este caso clínico.

La evolución de la paciente fue muy compleja, pero pone de manifiesto cómo la determinación de las concentraciones de los fármacos biológicos e inmunosupresores clásicos y su interpretación conjunta con la clínica de la paciente, en el contexto de un equipo multidisciplinar, permitió confirmar una falta de respuesta a los fármacos utilizados y decidir con criterios objetivos el cambio a otras líneas de tratamiento, así como optimizar las dosis, adecuándolas a las características de la paciente. Como resultado de este manejo, la paciente evitó la cirugía y recuperó la calidad de vida que presentaba antes del diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

CONCLUSIONES

- La monitorización proactiva de las concentraciones séricas de ustekinumab es una estrategia que permite reducir la variabilidad farmacocinética y personalizar el tratamiento, con el objetivo de conseguir una mayor eficacia y seguridad, así como una menor inmunogenicidad al mismo.
- La farmacocinética poblacional es una herramienta de gran utilidad para identificar los pacientes que tienen un perfil farmacocinético desfavorable y que pueden presentar un mayor riesgo de fracaso terapéutico.
- La monitorización proactiva de ustekinumab en la fase de inducción podría disminuir el fracaso primario y el riesgo de inmunogenicidad y, por tanto, reducir la probabilidad de falta o pérdida de respuesta al tratamiento.



REFERENCIAS

1. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Kowalski K, Sandborn WJ, Feagan B. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *Clin Ther.* 2022;44(10):1336-1355.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Stelara (Ustekinumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08494001/FT_08494001.pdf
3. Hanžel J, Koželj M, Špes Hlastec A, Kurent T, Sever N, Zdovc J, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1S Suppl 1):e831-e836.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-670.
5. Xu Y, Hu C, Chen Y, Miao X, Adedokun OJ, Xu Z, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling analyses of ustekinumab in adults with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(7):889-902.

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X