

# GUTIA



DE PRÁCTICA  
FARMACÉUTICA  
EN ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL





---

**GUÍA**

DE PRÁCTICA

FARMACÉUTICA

EN ENFERMEDAD

INFLAMATORIA INTESTINAL

---

## COORDINADORES:

### **Vicente Merino Bohórquez**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena

### **Federico Argüelles Arias**

Profesor Facultad de Medicina.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena

## AUTORES:

### **Míriam Casellas Gibert**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge

### **Piedad López Sánchez**

Servicio de Farmacia. Hospital de Tomelloso

### **Pablo de la Cruz Murie**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

### **Nuria Rudi Sola**

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers

### **Olatz Ibarra Barrueta**

Servicio de Farmacia. Hospital Univ. De Galdakao

### **Tomás Palanques Pastor**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

### **Emilio Monte Boquet**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

### **Esther Ramírez Herráiz**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa

### **Joaquín Borrás Blasco**

Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto

### **José Germán Sánchez Hernández**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca

EDITA: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISBN: 978-84-09-35752-9

DEPÓSITO LEGAL: M-2487-2022



# ÍNDICE

## CAPÍTULO 01:

- EL MODELO CMO EN ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL ..... PÁG. 5

## CAPÍTULO 02:

- VISITA INICIAL ..... PÁG. 13

## CAPÍTULO 03:

- VISITA DE ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES .. PÁG. 25

## CAPÍTULO 04:

- ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN BASE  
A LOS NIVELES DE ESTRATIFICACIÓN ..... PÁG. 37

## CAPÍTULO 05:

- CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y FINALIZACIÓN .. PÁG. 55

## CAPÍTULO 06:

- MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS  
BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL ..... PÁG. 67



# CAPÍTULO

# 01



## EL MODELO CMO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Míriam Casellas Gibert**

Servicio de Farmacia.

Hospital Universitari de Bellvitge

## 1. OBJETIVO

En este capítulo se describe el Modelo CMO para la enfermedad inflamatoria intestinal. Este modelo plantea la reorientación de la práctica farmacéutica en las consultas de pacientes externos y se basa en tres cualidades básicas que definen el modelo de atención farmacéutica que responde a los retos y necesidades actuales de los pacientes, el sistema sanitario y la sociedad: capacidad (C), motivación (M) y oportunidad (O).

## 2. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las principales formas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Son crónicas y se caracterizan por la alternancia de periodos de actividad y remisión de duración impredecible. Actualmente se definen como enfermedades inmunomediadas en las que se produce un daño mucoso intestinal debido a una respuesta inmunológica exacerbada debido en gran parte a una disbiosis intestinal y como consecuencia de factores ambientales y genéticos. La CU es una enfermedad inflamatoria crónica de curso recurrente y remitente que causa una inflamación continua de la mucosa del colon, característicamente sin granulomas en las biopsias del colon. Afecta al recto y en grado variable al colon de forma continua. La EC afecta a cualquier parte del tubo digestivo y a todas sus capas, por lo que puede inducir abscesos y estenosis que la hacen aún más compleja que la CU. La EII se observa predominantemente en países desarrollados. El estilo de vida en éstos podría afectar los patrones naturales de colonización microbiana del intestino humano y como consecuencia de esto y de la predisposición genética aparecer la EII.

## GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Afecta a más de cinco millones de personas en todo el mundo, con una incidencia y prevalencia en aumento progresivo. La distribución de la enfermedad no es homogénea: la mayor incidencia y prevalencia se encuentran en Europa Occidental y América del Norte, si bien se está viendo un incremento muy llamativo en los países en vías de desarrollo. La EII afecta principalmente a gente joven, existiendo un pico de incidencia entre los 15 a 40 años, si bien, se está observando un aumento de incidencia en edades más avanzadas, algo a tener en cuenta a la hora de prescribir la medicación. Sin duda alguna, es una enfermedad invalidante que altera la calidad de vida del paciente, perjudicando su desarrollo personal y laboral y por ende precisa de una gran inversión en recursos sanitarios.

A día de hoy existe un número importante de alternativas terapéuticas para controlar la enfermedad y un porcentaje alto de pacientes llevan una vida rigurosamente normal. No obstante y como ocurre con la mayoría de las enfermedades crónicas, un diagnóstico precoz y una intervención eficaz temprana previa a un daño intestinal grave y, en muchos casos irreversible, es fundamental para modificar el curso clínico de la EII.

### ATENCIÓN FARMACÉUTICA: ANTECEDENTES

La problemática asistencial en la atención a pacientes externos está evolucionando con rapidez y la mayor relevancia de los pacientes crónicos hace que sea indispensable dar respuesta a sus necesidades, tanto desde un punto de vista de resultados de salud, como para garantizar la sostenibilidad del sistema en un entorno con presión creciente sobre los costes. Como respuesta a esta necesidad, el Ministerio de Sanidad, las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas y otros agentes como las sociedades científicas, hospitales, etc., están desarrollando planes y estrategias en torno al paciente crónico.

En 2012 la SEFH publicó el "Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico", cuyo objetivo principal era establecer las líneas de trabajo para mejorar la atención a los pacientes crónicos por parte del Farmacéutico Especialista en Farmacia

Hospitalaria (FH). Posteriormente, la SEFH llevó a cabo un proceso de reflexión con el fin de identificar el punto de partida para abordar las líneas estratégicas descritas en el Plan. Como resultado de este proceso de reflexión, la SEFH concluyó que el eje 2, "Orientación centrada en el paciente: la estratificación como herramienta del nuevo modelo de atención", constituiría un marco esencial para avanzar en una mejor atención a los pacientes crónicos desde la posición del FH y para el desarrollo de futuras actuaciones en este sentido. En esta línea la SEFH desarrolló en el año 2013 el "Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria", en 2014 el "Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos Pediátricos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria" y en 2015 el "Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VFIC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria".

En 2014, la SEFH puso en marcha el Proyecto Mapex, Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo, a través del cual se buscaba reforzar el marco de actuaciones que permitieran a los FH anticiparse a las necesidades de estos pacientes con el objetivo último de contribuir de manera eficaz a la consecución de los resultados en salud y a la sostenibilidad del sistema. Dentro de este proyecto, se establecieron unos objetivos en base a unos pilares estratégicos consensuados por un comité de expertos y se definieron las iniciativas a llevar a cabo para la consecución de estos objetivos. Entre las diversas iniciativas propuestas, se priorizó el desarrollo, implantación y evaluación de modelos de estratificación de pacientes para determinadas patologías y evaluar los beneficios clínicos de la atención farmacéutica en función de dicha estratificación.

En 2016 se publicó el Modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria donde quedan recogidos los aspectos clave de las tres cualidades básicas que definen el modelo de atención farmacéutica que responde a los retos y necesidades actuales de los pacientes (C -Capacidad-, M -Motivación-, O -Oportunidad).

### 3. EL MODELO CMO

En el entorno hospitalario, la oportunidad de trabajar conjunta y directamente con pacientes creó en los Servicios de Farmacia un modelo de trabajo basado en «lograr un adecuado control clínico a través del uso correcto de los medicamentos». Básicamente, esto debía hacerse tomando en consideración el impacto económico, la información y el refuerzo de la adherencia y la integración en el equipo multidisciplinar. Una profunda reflexión y análisis sobre las evidencias disponibles en otros entornos de la profesión farmacéutica en el mundo y la idea fundamental de aportar valor desde nuestra actividad profesional, tanto a los pacientes, como al sistema sanitario para el que trabajamos y a la sociedad en la que estamos inmersos, ha tenido como consecuencia el desarrollo de un modelo de atención farmacéutica denominado «Modelo CMO». Las tres cualidades básicas que definen el modelo son:

**C:** capacidad. Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de atención farmacéutica a todos ellos, siempre en función de sus necesidades. Obviamente, estas irán mucho más allá de las meramente farmacoterapéuticas. Todas ellas se deberán entender y atender para establecer con los pacientes una relación integral y de una manera continuada en el tiempo. La herramienta fundamental es el uso de modelos de estratificación.

**M:** motivación. La capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, en relación con la farmacoterapia, es el motor fundamental de la relación del FH con los pacientes. Esto supone un planteamiento diferente al clásico de identificación, prevención y manejo de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. La principal fuerza de trabajo en este nuevo modelo es el alineamiento con el resto de profesionales sanitarios que atienden al paciente y la ayuda en la consecución de estos objetivos (planteando, diseñando y llevando a cabo todas aquellas intervenciones sanitarias necesarias para que el paciente logre su situación clínica ideal, acorde con sus circunstancias). Esta nueva relación con los pa-

cientos sobrepasa el clásico abordaje de refuerzo y estímulo en la adherencia que clásicamente se había planteado. Por un lado, porque analiza la adherencia desde una perspectiva más abierta, al considerar no solo la consecuencia de no tomar la medicación, sino también todos los condicionantes que la afectan negativamente (creencias, percepciones, etc.). Por otro, analizando incluso la propia posesión de los fármacos (no adherencia primaria) y estableciendo las medidas adaptadas, individualizadas y coordinadas en el tiempo para poder alcanzar este objetivo. Si el paciente y su motivación van a ser el pilar fundamental de actuación en el nuevo modelo, se entiende que la entrevista clínica debe ir dando paso a la entrevista motivacional.

O: oportunidad. Entendida como llevar a cabo atención farmacéutica más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas externas de los hospitales. O, dicho de otra manera, poder tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. La tercera idea de este modelo es que trabajamos, no ya para el hospital, sino desde el hospital. Partimos de la base de que la clásica relación entre el paciente y el profesional sanitario ha dejado de ser paternalista para pasar a un modelo en el que el paciente quiere participar en la toma de decisiones sobre su salud. La figura del paciente informado o, yendo más allá, la del paciente empoderado o experto (consecuencia del acceso a la abundante información disponible a través de internet) son ya conceptos cada vez más frecuentes. En ese escenario, la clásica aportación de información oral y escrita que complementaba la actuación del FH en consultas externas ya no es suficiente. Por tanto, sobre esa base, la información visual y emocional son dos escalones superiores que deben formar parte de nuestra actividad. No hace falta decir que la telefarmacia y el uso de las tecnologías de la información, de la comunicación, del aprendizaje y del conocimiento nos van a conectar directamente con los pacientes en este nuevo modelo.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

- Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-692.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:599-608.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. 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;11:649-670.
- Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med*. 2018;50:613-619.
- Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Proyecto MAPEX. 2018. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/images/mapexdocumento-pdf.pdf> (último acceso: 19 de febrero de 2020).
- Morillo-Verdugo R. y Calleja-Hernández MA. (2016). Introducción. En Calleja-Hernández MA. Y Morillo-Verdugo R. (Eds). *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria* (pp. 3-10). Barcelona. Editorial Euro-medice-Vivactis. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/Modelo-CMO-en-consultasexternas-de-FH.pdf> (último acceso: 19 de febrero de 2020).



# CAPÍTULO 02



## VISITA INICIAL

### **Piedad López Sánchez**

Servicio de Farmacia.  
Hospital de Tomelloso

### **Pablo de la Cruz Murie**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

## 1. OBJETIVOS

El objetivo de la visita inicial es establecer un primer contacto con el paciente para comenzar el plan farmacoterapéutico prescrito, promoviendo desde el inicio la corresponsabilidad del paciente/cuidador con el tratamiento a través de información y educación sobre autocuidado.

Por tanto, con la primera visita se busca que el paciente:

Conozca mejor su enfermedad y la importancia de la adherencia y el cumplimiento para el control de la enfermedad.

Conozca el nuevo tratamiento que inicia: conservación, vía de administración, forma de administración, principales efectos adversos y cómo manejarlos.

Conozca al farmacéutico/a responsable y la organización de las Consultas de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, de manera que se vaya creando un vínculo apropiado que fomente la comunicación fluida entre farmacéutico-paciente.

Adquiera perspectiva sobre los beneficios y riesgos de las opciones de tratamiento disponibles, en particular en lo que respecta a los riesgos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no tratada, que puede tener un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

Entienda la necesidad de establecer controles de rutina (control por su médico de digestivo, analítica y en su caso, monitorización de niveles de fármaco) a intervalos que dependerán de la dinámica e infraestructura de cada centro.

La visita inicial incluye: registro de datos, validación del tratamiento, entrevista clínica, entrevista motivacional, planificación de consultas de seguimiento.

## 2. REGISTRO DE DATOS

Los datos del paciente se extraen de diferentes fuentes disponibles: informes médicos, Comités Asesores, registro de pruebas complementarias, historia clínica de atención primaria y de especializada.

Previo a la primera entrevista clínica de la visita de inicio, se puede trabajar con la información disponible que nos guiará y centrará de cara a conocer el caso del paciente que veremos en la Consulta de Atención Farmacéutica: datos sociodemográficos (edad, sexo), antecedentes personales, diagnóstico, tratamientos previos, fecha de inicio con fármaco biológico, intervalo de tratamiento y tratamiento concomitante para otras patologías.

Además, es importante conocer los datos de actividad de la enfermedad en ese momento, así como el estado nutricional. Dicha información puede extraerse de analíticas sanguíneas y de heces a través de distintos parámetros:

**Hemograma:** para evaluar la presencia de anemia o alteración de leucocitos y/o plaquetas.

**Bioquímica general:** con pruebas de función renal y hepática, iones, marcadores de estado nutricional (niveles de albúmina y colesterol), déficits vitamínicos.

**Marcadores de inflamación:** principalmente velocidad de sedimentación y proteína C reactiva (PCR).

**Análisis de heces:** marcadores de inflamación (calprotectina fecal), coprocultivos, que se utilizan para descartar la existencia de algún patógeno que simule brote y que impida la recuperación del paciente.

### 3. VALIDACIÓN DEL TRATAMIENTO

Una vez identificados los datos del paciente y su tratamiento, es necesario validar la adecuación del fármaco a la forma clínica de la enfermedad y a las características del paciente (así por ejemplo, en pacientes con estomas los comprimidos y las cápsulas pueden no absorberse, siendo más recomendable la utilización de formas líquidas o solubles).

Se debe verificar la correcta prescripción del fármaco de acuerdo a: principio activo, dosis, posología y vía de administración, así como incompatibilidades, contraindicaciones o interacciones con otros fármacos. Ver Tabla 1.

Es recomendable realizar una comprobación sobre aspectos relevantes que repercutan en el inicio de tratamiento con fármacos biológicos:

Serología a VHB, VIH y VHC

PPD (prueba de tuberculina) y quantiferón

Rx de tórax

Vacunación BCG (aunque esto no es habitual en pacientes jóvenes)

Vacunación de la gripe, neumococo y SARS-CoV2

Infección activa

Insuficiencia cardíaca

Antecedentes de neoplasia

Enfermedad desmielinizante

Lupus eritematoso sistémico

Gestación y lactancia

En el caso de existir algún tipo de discrepancia relativa a la prescripción será necesario establecer contacto con el médico digestivo responsable previa a la dispensación del tratamiento.

Es importante la revisión y conciliación de todos los tratamientos prescritos por otros especialistas, así como el consumo de plantas medicinales y complejos vitamínicos.

## 4. ENTREVISTA CLÍNICA

Los objetivos de la entrevista clínica con el paciente son:

Identificar al paciente.

Crear y mantener la relación interpersonal.

Corresponsabilizar y motivar al paciente con el tratamiento, es decir, empoderar al paciente.

Resolver las dudas del paciente referentes a la enfermedad y su tratamiento, siempre dando la oportunidad de consultar datos.

Identificar el apoyo familiar que el paciente tiene.

Durante la entrevista clínica se identifican aspectos del paciente sobre los que el farmacéutico debe incidir para llevar a cabo una óptima atención farmacéutica. Esto permitirá identificar aquéllos con mayor riesgo de incumplimiento terapéutico, mayor incidencia de reacciones adversas, manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, etc.

Se debe tener en cuenta la posibilidad que los pacientes con EII hayan pasado por experiencias traumáticas previas (por ejemplo, exploraciones, episodios de incontinencia, ostomías, etc.). Estas preocupaciones no deben ser ignoradas ni menospreciadas.

En esta entrevista es aconsejable informar verbalmente de la posología, forma de administración, conservación y posibles efectos adversos del fármaco prescrito (Tabla 1). La información verbal se puede reforzar con una hoja informativa del fármaco que se entrega al paciente. Además, es importante ofrecer un

contacto, ya sea telefónico o por correo electrónico, para dudas y/o problemas que puedan surgirles con el tratamiento.

Se deben valorar recomendaciones para una preparación adecuada en caso de viaje en cuanto a disponer de una cantidad suficiente de medicación, condiciones de conservación y estabilidad de la medicación en condiciones diferentes a las habituales (como la estabilidad fuera de la nevera de la medicación con requerimientos de refrigeración).

Es comprensible que los pacientes con EII estén interesados en la relación de la dieta y su enfermedad: dietas de exclusión, intervenciones dietéticas durante brotes agudos, probióticos, deficiencias nutricionales, etc., ya que es un factor modificable sobre el que tienen control. Es importante asegurarse de que el paciente cuenta con un asesoramiento nutricional de calidad que les ayude en la toma de decisiones.

Así mismo, es fundamental recordar al paciente que debe dejar de fumar, ya que esto reduce el riesgo de brote, hospitalización, cirugía y recurrencia de la enfermedad de Crohn tras la cirugía.

Si se informa y se motiva adecuadamente a un paciente, será un colaborador activo en el proceso de su enfermedad, lo que le hará más responsable de su enfermedad y de su tratamiento. Será capaz de tomar decisiones y comprenderá la importancia de tener buen cumplimiento. De esta manera, se fomenta desde el inicio la importancia de tener una buena adherencia y de mantener unos hábitos de vida saludable.

Los principales objetivos del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal son:

- Control de síntomas.
- Evitar la aparición de brotes.
- Alcanzar remisión de la enfermedad.
- Prevenir la progresión de la enfermedad.

Durante la entrevista, el farmacéutico/a debe utilizar un lenguaje comprensible, adaptado al nivel de conocimiento del paciente, de manera que se asegure una buena comunicación. Y así:

Fomentar una relación afable entre ambos.

Resultar accesible, flexible y empático en lo relativo a cualquier duda que tenga el paciente sobre su tratamiento y su enfermedad.

Considerar que el concepto de remisión puede tener un resultado distinto para el paciente con respecto al profesional sanitario. Los buenos resultados en las pruebas diagnósticas pueden restar impacto para el paciente en el caso de persistencia de los síntomas que afectan a su vida diaria.

Explorar y realizar el seguimiento de las preferencias del paciente para la identificación de oportunidades.

Comprometer al paciente con el cumplimiento del tratamiento, haciéndole ver la importancia de la adherencia al mismo.

Explicar cuando sospechar la existencia de efectos secundarios, modo de prevención en aquellos casos que sea posible, manejo y vías de comunicación de los mismos a las unidades de referencia.

Asegurar un buen entendimiento de la forma de administración del fármaco mediante educación con dispositivos de demostración e infografías.

Fomentar la vida saludable: evitar el tabaco, realizar ejercicio, dieta saludable, protección solar.

Conocer la persona que administrará el fármaco: si el propio paciente, una persona de su entorno cercano o profesionales de enfermería, para así saber a quien dirigirse en las explicaciones de la administración de los fármacos.

**TABLA 1.**  
**FÁRMACOS BIOLÓGICOS USADOS EN EL TRATAMIENTO**  
**DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII).**

FÁRMACO	FORMA DE ADMINISTRACIÓN	PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA	DOSIS Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO
Infliximab	Intravenosa	Viales de 100 mg	<i>Inducción:</i> 5 mg/Kg a las 0, 2 y 6 semanas. <i>Mantenimiento:</i> cada 8 semanas.
Infliximab	Subcutánea	Jeringa precargada de 120 mg	120 mg cada 2 semanas.*
Adalimumab	Subcutánea	Jeringas precargadas de 20 y 40 mg Plumas precargadas de 40 y 80 mg	<i>Inducción:</i> 160/80 a las 0 y 2 semanas. <i>Mantenimiento:</i> 40 mg cada 2 semanas.
Golimumab	Subcutánea	Plumas de 50 y 100 mg	<i>Inducción:</i> 200/100 mg a las 0 y 2 semanas. <i>Mantenimiento:</i> Si <80 Kg: 50 mg cada 4 semanas. Si >80 Kg: 100 mg cada 4 semanas.
Vedolizumab	Intravenosa	Viales de 300 mg	<i>Inducción:</i> 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas. <i>Mantenimiento:</i> 300 mg cada 8 semanas.
Ustekinumab	Subcutánea	Viales de 130 mg Jeringa precargada de 90 mg	<i>Inducción:</i> <55 Kg: 260 mg IV. 55-85 Kg: 390 mg IV. >85 Kg: 520 mg IV. <i>Mantenimiento:</i> 90 mg/subcutáneo cada 8/12 semanas.
Tofacitinib	Oral	Comprimidos recubiertos de 5 y 10 mg	<i>Inducción:</i> 10 mg cada 12 horas 8 semanas. <i>Mantenimiento:</i> 5 mg cada 12 horas.

\* la primera dosis subcutánea será 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia.

IV: intravenoso.

## ENTREVISTA MOTIVACIONAL

De manera sincronizada, la entrevista clínica debe ir acompañada de una entrevista motivacional. La motivación de los pacientes conseguirá disminuir los abandonos y mejorará el cumplimiento. Se debe tratar de ajustar la calidad y contenido de la comunicación, así como la duración y frecuencia de las consultas de forma que se garantice un abordaje extenso de todas las cuestiones y con el objeto de no omitir datos importantes.

Deben quedar claros los objetivos que se quieren alcanzar con el tratamiento que se inicia. Dichos objetivos deben ser realistas y alcanzables.

Los principios generales de una entrevista motivacional son:

Empatizar: para ofrecer cercanía y confianza al paciente.

Evitar discutir: para no crear desconfianza y construir una realidad donde la solución es posible.

Trabajar la resistencia de los pacientes: para aumentar su confianza y generar cercanía.

Promover la autoeficacia: poner en valor herramientas para autocontrol.

Es recomendable utilizar preguntas abiertas que animen a los pacientes a explicarse, aumentando así la percepción del problema. También se debe ofrecer una escucha reflexiva y destacar los aspectos positivos y apoyar lo dicho por ellos. En toda conversación, además, deben existir afirmaciones automotivadoras.

Cuestiones como el empleo y las aspiraciones formativas del paciente deben estar presentes entre los objetivos y criterios de valoración de resultado satisfactorio, en igual medida que la remisión clínica.

En las siguientes visitas, será importante reforzar todos estos aspectos motivacionales y fortalecer el compromiso del paciente con el tratamiento.

## 5. PLAN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Los objetivos terapéuticos deben ir alineados con los deseados igualmente por el equipo médico que prescribe el tratamiento. Y deben ser consensuados desde el inicio del tratamiento:

- Control de síntomas y remisión clínica.

- Control de los parámetros analíticos.

- Control de la inflamación mucosa mediante pruebas de imagen y/o calprotectina fecal.

- Control de la adherencia al tratamiento.

- Control y detección precoz de brotes.

- Control y detección precoz de efectos adversos o indeseables.

- Cambio de dosis en función de síntomas, brotes o parámetros analíticos como niveles de fármaco o aparición de anticuerpos antifármaco.

Se pueden incluir también la medida de los resultados de los que informa el paciente (Patient Reported Outcome Measures, PROM) para la mejora de la comprensión de las necesidades de pacientes con EII, permitiéndonos por ejemplo, identificar a los pacientes que necesitan más intervenciones.

Los PROM permiten la evaluación y el seguimiento de los efectos de la enfermedad o del tratamiento desde la percepción del propio paciente permitiendo la toma de decisiones mediante un enfoque centrado en el paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Monte Boquet, E. et al. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Proyecto MAPEX. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2018.

Adán Civera A. Guía práctica para la implantación de un modelo asistencial para la atención integral de personas con enfermedades IMID. 2018. Disponible en : <http://geteccu.org/contenidos/up/2018/10/IMID-GUIA-DE-RECOMENDACIONES-02.pdf>.

European Crohns and Colitis Organisation. ECCO-EFCCA patient guidelines. Disponible en: <http://efcca.org/en/ecco-efcca-patient-guidelines>

National Institute for Health and Care Excellence. Crohn´s disease: management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129>. Acceso el 3/5/2021.

National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>. Acceso el 3/5/2021.

Barreiro-de Acosta M. et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) y de la Confederación de Asociaciones de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACCU) para el manejo de de los aspectos psicológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol 2018 Feb;41(2):118-127.



# CAPÍTULO 03



## VISITA DE ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES

**Olatz Ibarra Barrueta**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Univ. de Galdakao

**Nuria Rudi Sola**

Servicio de Farmacia.  
Hospital General de Granollers

## VISITA DE ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES

El proceso de atención farmacéutica (AF) contempla el seguimiento del paciente para valorar que se alcancen los **objetivos terapéuticos**, recoger datos de **seguridad** y resolver todas las dudas relacionadas con el tratamiento, así como abordar los cambios de tratamiento.

Para optimizar el proceso de seguimiento del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y una vez realizada la visita basal, interesa conocer la necesidad de atención farmacéutica que tiene el paciente. Para ello contamos con la herramienta de estratificación de pacientes, que definirá la prioridad del paciente y por lo tanto como se ha de enfocar la AF tal y como se describe en el capítulo siguiente.

### 1. MODELO DE ESTRATIFICACIÓN

**El objetivo del modelo es identificar a los pacientes que más se puedan beneficiar de la AF y establecer las intervenciones farmacéuticas más efectivas en el paciente con EII.**

Como objetivos secundarios se plantean, optimizar la efectividad y seguridad de los tratamientos y contribuir a la obtención de los mejores resultados en salud y calidad de vida de los pacientes; así como corresponsabilizar al paciente y/o cuidador y aumentar la adherencia a los tratamientos.

La herramienta de estratificación del paciente con enfermedad inmunomediada (EI), elaborada por la SEFH en 2019, está disponible en el siguiente enlace: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

El modelo de estratificación de pacientes con EII contempla 23 variables, agrupadas en los siguientes apartados:

#### 1. Variables demográficas:

Sexo, edad, peso, paciente embarazada o paciente con deseo de embarazo.

**2. Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional:**

Hábitos de vida no saludables: alcohol y/o drogadicción, tabaquismo; Factores relacionados con el trato paciente-profesional: barreras de comunicación; Soporte social, familiar y condiciones socioeconómicas; Situación laboral; Calidad de vida (EII: **cuestionario SIBQ**); Desórdenes mentales, deterioro cognitivo y dependencia funcional.

**3. Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios:**

Comorbilidades; multidisciplinaridad; nº hospitalizaciones y visitas a urgencias; actividad de la enfermedad.

Variables específicas de la EII:

- ▶ Obstrucción intestinal, estenosis, fístulas y abscesos
- ▶ Problemas nutricionales relacionados con la mala absorción de proteínas, vitaminas y minerales

**4. Variables relacionadas con el tratamiento:**

Polimedicación, riesgo de la medicación, interacciones, intolerancias, adherencia, tratamiento en condiciones especiales.

Cada una de las variables tiene asignada un peso y la suma de los mismos da la puntuación total (puntuación máxima del modelo 75). Según la puntuación alcanzada en la estratificación se clasificarán los pacientes en:

**PRIORIDAD 1:**  $\geq 31$  o EMBARAZADAS o con deseo de embarazo\*

**PRIORIDAD 2:** de 18-30

**PRIORIDAD 3:**  $\leq 17$

\* Como excepción a la puntuación, las pacientes embarazadas o con deseo de embarazo se asignarán al nivel de prioridad 1, independientemente de la puntuación obtenida en el modelo de estratificación.

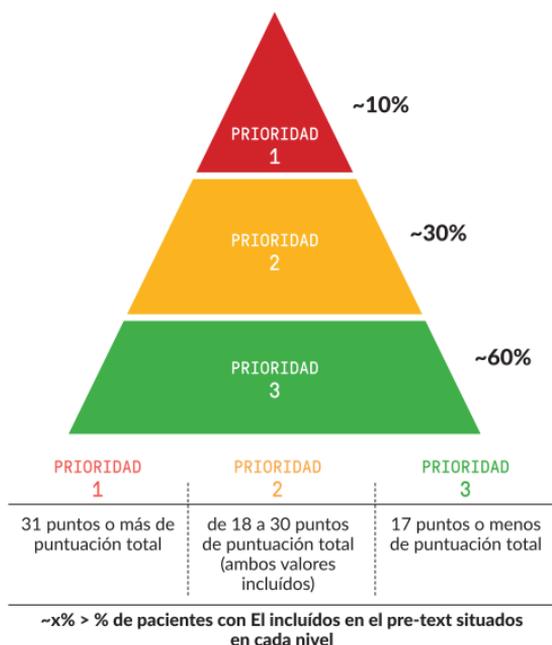


Figura 1. Estratificación de nivel de prioridad de los pacientes con El según puntuación.

En el caso del paciente pediátrico se recomienda aplicar el Modelo de Selección y AF de Pacientes crónicos pediátricos de la SEFH.

## 2. VISITA DE SEGUIMIENTO O SUCESIVAS

En la visita de seguimiento, debemos valorar principalmente la efectividad del tratamiento, su seguridad y la adherencia al mismo. Además de recoger, registrar una serie de datos del paciente y aplicar la estratificación. Todo ello en el marco de la entrevista clínica con el paciente (Capítulo 2).

## GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La primera estratificación se realizará en la primera o segunda visita; a los tres-cuatro meses para incorporar las variables de resultado y posteriormente la frecuencia de estratificación se establecerá según la prioridad del paciente, tal y como se indica en la tabla siguiente.

*Periodicidad para valorar al paciente de acuerdo al Modelo de estratificación de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas.*

Todos los pacientes	Al inicio del tratamiento
Pacientes <b>prioridad 1</b>	Periodicidad semestral
Pacientes <b>prioridad 2</b>	Periodicidad anual salvo que se cumpla alguna de las siguientes situaciones: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EI.
Pacientes <b>prioridad 3</b>	En el caso de que se detecte la necesidad debido a: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EI.

### EFECTIVIDAD

La EI no tienen tratamiento curativo, por lo que el objetivo principal del tratamiento es suprimir la inflamación, curar la mucosa e inducir y mantener un estado de remisión clínica, así como prevenir las recaídas y preservar la calidad de vida de los pacientes.

La respuesta al tratamiento en EI viene determinada por distintas variables según el diagnóstico:

1. **ENFERMEDAD DE CROHN:** su seguimiento se realiza principalmente por la valoración clínica de los síntomas. Se han desarrollado diferentes índices o escalas

Crohn's disease Activity Index (CDAI). Incluye 7 variables clínicas y 1 parámetro analítico. Muy utilizada en ensayos clínicos, pero no en la práctica clínica porque requiere de un registro de síntomas en los 7 días previos a la visita.

Índice de Harvey-Bradshoaw (HBI), más utilizado en la práctica clínica porque tan sólo requiere de la anamnesis y examen físico que se realiza durante la visita médica.

Seguimiento endoscópico de la mucosa: es necesario para la prevención del cáncer de colon en los pacientes con EC de colon y en todos los pacientes con CU. Además, permite controlar la evolución de la inflamación tras la instauración de un tratamiento o modificación de uno ya establecido y también está indicado en el caso de calprotectina elevada para confirmar la presencia de lesiones.

Como complemento de la valoración clínica puede ser útil algunas determinaciones de parámetros analíticos:

Proteína C reactiva, con buena correlación con la actividad inflamatoria

Velocidad de sedimentación globular

Calprotectina, con buena correlación con la actividad inflamatoria cuando hay afectación del colon

2. **COLITIS ULCEROSA:** se debe realizar una adecuada valoración clínica de los síntomas y de parámetros analíticos:

Número deposiciones

Presencia/ausencia de sangrado rectal

Aspecto de la mucosa intestinal

Hemoglobina, albúmina

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Calprotectina, que muestra una muy buena correlación con la inflamación de la mucosa.

Uno de los índices más utilizados es el Índice de Actividad de la Clínica Mayo (UCDAI) porque además de medir la mejoría clínica mide la endoscópica. Este índice recoge la frecuencia defecatoria, la presencia o no de sangrado rectal, apariencia endoscópica mucosa y valoración por parte del médico de la actividad de la enfermedad. Cada ítem se categoriza de 0 a 3 y la puntuación máxima que se puede obtener es 12.

Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud se utiliza comúnmente el cuestionario autoadministrado *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), validado en población con EII.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

### ENFERMEDAD DE CROHN:

**Respuesta al tratamiento**, dependiendo del índice que se utilice y comparando desde la evaluación inicial:

CDAI reducción  $\geq 100$  puntos

HBI descenso  $\geq 3$  puntos

### Remisión:

CDAI  $< 150$  puntos

HBI  $\leq 4$  puntos

**Recaída:** se aplica a una exacerbación de los síntomas de forma espontánea o posterior al tratamiento médico. La puntuación en el HBI  $> 4$ .

Esta recaída clínica debe corroborarse mediante parámetros de laboratorio, imágenes o endoscopia.

Brote leve CDAI 150-220

Brote moderado CDAI 220-450

Brote grave CDAI >450

### COLITIS ULCEROSA:

Según los criterios del Tercer Consenso Europeo Basado en la Evidencia (ECCO):

**Remisión:** si UCDAI  $\leq 2$  con ningún subscore  $> 1$

**Recaída:** empeoramiento de los síntomas después de una remisión. El sangrado rectal es considerado un componente esencial pero también es necesaria la combinación con aumento en la frecuencia de deposiciones y mucosa alterada. Se considera enfermedad grave si UCDAI  $> 9$

### SEGURIDAD

El seguimiento de la tolerancia y aparición de efectos adversos durante el tratamiento es esencial. La monitorización de reacciones adversas tanto las referidas por el paciente, como las detectadas por los profesionales, incluidas las que alteran parámetros de laboratorio, son imprescindibles en el seguimiento, especialmente las reacciones asociadas a la vía de administración, infecciones, etc.

Se han de considerar todas las modificaciones de la terapia, tanto en lo relativo al tratamiento de la EII, como el resto de tratamiento concomitante.

### ADHERENCIA

Se recomienda monitorizar la adherencia al tratamiento en cada visita, idealmente con dos métodos de medida, como pueden ser los registros de dispensación de farmacia, a través del cual se calcula la tasa de posesión de la medicación (TPM) y cuestionarios validados. Esta estimación se ha de acompañar con la entrevista clínica para confirmar el dato.

## GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA

### EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Entre los cuestionarios más utilizados en EII están el test de Morisky- Green original, posteriormente se validó en población EII el test modificado de 8 ítems, *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8); el *Medication Adherence Report Scale* (MARS-5); la escala analógica visual (EVA) y el *Beliefs about Medication Questionnaire* (BMQ).

El objetivo es identificar correctamente al paciente no adherente.

Una vez detectado el problema de adherencia, se han de identificar los factores o barreras que lo condicionan y diseñar estrategias individualizadas para corregirlo.

#### REGISTRO DE LA VISITA DE SEGUIMIENTO

CHECK-LIST DE SEGUIMIENTO	DATOS A REGISTRAR
Fecha de visita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha</li> </ul>
Efectividad- validación farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar objetivo terapéutico.</li> <li>• Revisar el tratamiento integral y posibles cambios.</li> <li>• Cálculo de adherencia por RDF.</li> </ul>
Entrevista con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dudas con respecto al tratamiento.</li> <li>• Datos de seguridad/ tolerancia.</li> <li>• Datos de adherencia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmar datos de RDF en entrevista.</li> <li>- Aplicar cuestionarios de adherencia.</li> </ul> </li> <li>• Revisión de técnica de administración.</li> </ul>
Información oral y/o escrita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información y/o educación del paciente según las incidencias encontradas.</li> </ul>
Plan farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispensaciones (registrar el lote en la dispensación).</li> <li>• Escribir en la historia clínica: Prioridad del paciente y frecuencia de estratificación, incidentes y plan farmacoterapéutico.</li> </ul>

### 3. BIBLIOGRAFÍA

- Modelo de estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Setiembre 2018. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
- Herramienta de estratificación del paciente de inmunomediadas. SEFH, Mayo 2019. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
- Harbord M et al.. The third European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7): 769-784.
- Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-6.
- Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig* 2007; 99: 511-519.
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb;17(2):599-604. doi: 10.1002/ibd.21310.

- Stone JK, Shafer LA, Graff LA, Lix L, Witges K, Targownik LE, Haviva C, Sexton K, Bernstein CN. Utility of the MARS-5 in Assessing Medication Adherence in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Feb 16;27(3):317-324. doi: 10.1093/ibd/izaa056. PMID: 32195533; PMCID: PMC7885329.
- de Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, Del Campo V, Pineda JR, Martínez-Cadilla J, Pereira S, Rodríguez Prada JL. Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Aug;109(8):542-551. doi: 10.17235/reed.2017.5137/2017.
- Bermejo-San José F, Barceló-Bru M, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L; en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing. Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing. *Farm Hosp* 2016; 5: 394-411



# CAPÍTULO 04

---

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN BASE A LOS NIVELES DE ESTRATIFICACIÓN

**Tomás Palanques Pastor**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

**Emilio Monte Boquet**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

## 1. OBJETIVO

Estratificando al paciente se establecen las intervenciones farmacéuticas más efectivas en función de las necesidades de cada persona. A continuación, se detallan las actuaciones farmacéuticas adaptadas al nivel de prioridad de cada paciente con EI, dependiendo de su nivel de estratificación, para incrementar la efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos contribuyendo a la obtención de mejores resultados en salud.

## 2. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

El Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas de la SEFH establece pautas de atención farmacéutica concretas, englobadas en tres grupos, en los que se describen intervenciones adaptadas a cada paciente según el nivel de prioridad al que pertenezca:

Seguimiento farmacoterapéutico: revisión de la adecuación, efectividad, seguridad y adherencia de los tratamientos.

Formación y educación al paciente: información sobre la medicación, apoyo a la tramitación administrativa de los tratamientos, fomento de la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.

Coordinación con el equipo asistencial: elaboración de protocolos, guías, docencia, unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales, documentación/historia clínica compartida, etc.

Las actuaciones farmacéuticas son acumulativas, de manera que a los pacientes de prioridad 1 se les realizarán las propias de dicho nivel más las de prioridad 2 y prioridad 3 y se desarrollarán en el marco de la entrevista con el paciente/cuidador en un momento determinado, que puede coincidir o no con el acto de dispensación.

Se debe realizar una revaloración del modelo de estratificación según el nivel de prioridad:

**PRIORIDAD 1:** al menos semestralmente.

**PRIORIDAD 2:** al menos anualmente, si no existen cambios significativos.

**PRIORIDAD 3:** cuando existan cambios de tratamientos.

Además, el farmacéutico de hospital podrá valorar una nueva estratificación de un paciente según su criterio profesional en el momento que considere.

En la tabla 1 se recogen las actuaciones de atención farmacéutica que requiere cada paciente en función de su nivel de estratificación, agrupadas en los tres ámbitos mencionados.

**TABLA 1. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
EN EL PACIENTE CON EII**

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	
Revisión, validación y conciliación del tratamiento completo tanto para la EII como para la medicación concomitante (medicina alternativa, etc.).	<b>Prioridad 3</b>
Monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo alternativas terapéuticas para la medicación concomitante.	<b>Prioridad 3</b>
Control de la adherencia y desarrollo de intervenciones específicas orientadas a mejorarla en pacientes con baja adherencia.	<b>Prioridad 3</b>
Seguimiento adaptado a las necesidades del paciente y al criterio del farmacéutico, favoreciendo el acto único.	<b>Prioridad 3</b>
Ajustes de dosis en función del estado del paciente.	<b>Prioridad 3</b>
Seguridad (reacciones adversas).	<b>Prioridad 3</b>
Monitorización de niveles séricos de fármacos biológicos.	<b>Prioridad 3</b>
Optimización de la terapia biológica.	<b>Prioridad 3</b>

**TABLA 1. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE CON EII**

<b>SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO</b>	
Desarrollo de un plan de acción entre niveles asistenciales para abordar las reacciones adversas al tratamiento y para resolver incidencias, mediante la definición de vías rápidas de comunicación permanente.	<b>Prioridad 1</b>
Establecimiento de objetivos a corto plazo según el Modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria a criterio del farmacéutico.	<b>Prioridad 1</b>
<b>FORMACIÓN Y EDUCACIÓN</b>	
Promoción y evaluación continua de la adherencia y estrategias para mejorarla.	<b>Prioridad 3</b>
Información, oral y escrita, sobre su enfermedad y tratamiento, adaptada a las necesidades del paciente.	<b>Prioridad 3</b>
Resolución de dudas relacionadas con la enfermedad, el tratamiento (conservación, prevención y minimización de reacciones adversas, etc.).	<b>Prioridad 3</b>
Fomento de estilos de vida saludables.	<b>Prioridad 3</b>
Formación al paciente en la técnica de administración.	<b>Prioridad 3</b>
Fomento de un paciente activo e informado.	<b>Prioridad 3</b>
Proporción de recursos web y apps con fin informativo y de seguimiento de los pacientes mediante el uso de las nuevas tecnologías.	<b>Prioridad 3</b>
<b>COORDINACIÓN</b>	
Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios implicados (médico y enfermería) y niveles asistenciales (atención especializada, primaria y oficina de farmacia), estableciendo un programa de actuación con todos los agentes implicados en el cuidado de un paciente tipo.	<b>Prioridad 3</b>
Participación del farmacéutico hospitalario en comités de biológicos.	<b>Prioridad 3</b>
Colaboración con asociaciones de pacientes.	<b>Prioridad 3</b>

**TABLA 1. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
EN EL PACIENTE CON EII**

COORDINACIÓN	
Plan farmacoterapéutico personalizado.	<b>Prioridad 3</b>
Desarrollo de programas orientados a cumplir objetivos en relación con la farmacoterapia.	<b>Prioridad 3</b>
Coordinación con los Servicios Sociales o con los Servicios de Psicología y Psiquiatría del centro hospitalario.	<b>Prioridad 2</b>
Definición de actuaciones consensuadas específicas para cada paciente entre los diferentes profesionales sanitarios de todos los niveles asistenciales implicados, que se registren en la historia clínica del paciente.	<b>Prioridad 2</b>
Reuniones periódicas con Gastroenterología.	<b>Prioridad 1</b>

### 3. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 3

Las actuaciones farmacéuticas en paciente en este nivel se realizan según criterio del FH, que valora la necesidad de intervenir, y cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EII.

#### 3.1 ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

En cada visita de seguimiento se debe revisar la adecuación, efectividad y seguridad del tratamiento, teniendo en cuenta:

- Protocolos consensuados, guías de práctica clínica

- Tratamientos previos recibidos (analizando las causas de suspensión, falta de efectividad, intolerancia)

Medicamentos concomitantes (revisión de interacciones, efectos adversos, adherencia), incluidos fármacos modificadores de los síntomas, automedicación y medicinas alternativas. Historial de alergias

Comorbilidades (riesgo cardiovascular, obesidad)

Precauciones y contraindicaciones al tratamiento pautado

Ajuste de dosificación según parámetros analíticos y antropométricos

Conveniencia (adecuación al estado físico, psicológico y estilo de vida del paciente)

Eficiencia (de acuerdo con los criterios establecidos en la institución, informes de posicionamiento terapéutico)

En caso de detectar alguna incidencia relacionada con el tratamiento, el FH la trasladará al gastroenterólogo para consensuar las acciones a llevar a cabo.

La evaluación de la efectividad del tratamiento se realiza tal y como se ha detallado en el capítulo 3 de esta guía. En caso de detectar problemas en relación a la efectividad del tratamiento, se contactará con el gastroenterólogo para consensuar las actuaciones a llevar a cabo.

Para la evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento, así como para la optimización de la terapia, la monitorización farmacocinética del fármaco biológico y su inmunogenicidad es una herramienta que puede ser de utilidad, junto con la interpretación de valores clínicos y analíticos, para la individualización del tratamiento. Dicha monitorización va a permitir tomar la decisión con más seguridad de espaciar las dosis, en aquellos pacientes que tengan niveles plasmáticos y buena respuesta clínica, o suspender tratamientos poco efectivos en los pacientes que hayan desarrollado anticuerpos.

En caso de detección de posibles reacciones adversas, se debe verificar que el paciente cumple criterios para la derivación al gastroenterólogo y/o finalización de tratamiento y comprobar que no existe ninguna contraindicación al tratamiento de la EII. Se deben registrar las posibles reacciones adversas.

Se debe reforzar periódicamente la importancia de la adherencia al tratamiento, haciendo hincapié en los beneficios que se espera obtener y el impacto negativo en la evolución de la enfermedad si no se mantiene una correcta adherencia.

Es especialmente importante reforzar y hacer un seguimiento estrecho de la adherencia en pacientes jóvenes, fumadores y con enfermedad activa.

Durante las visitas de seguimiento, se realizará una evaluación continua de la adherencia del paciente al tratamiento utilizando al menos dos métodos, registro de dispensación y un cuestionario validado, tal como se ha comentado en el capítulo 3 de esta guía. Se deben analizar posibles factores relacionados con la falta de adherencia en el contexto de la entrevista motivacional con el paciente y/o cuidador.

Se proponen medidas para mejorar la adherencia, empoderando al paciente con el apoyo del cuidador, teniendo en cuenta los factores modificadores de la adherencia dependientes de la enfermedad, del tratamiento, del sistema, del paciente y socioeconómicos. Se deben acordar con el paciente medidas que puedan mejorar la adherencia no intencionada (olvidos) e intencionada (creencias relacionadas con la relación beneficio-riesgo del tratamiento).

En la tabla 2 se muestran, a modo de ejemplo, algunas aplicaciones móviles para la promoción de la adherencia.

**TABLA 2. APLICACIONES MÓVILES GRATUITAS PARA LA PROMOCIÓN DE LA ADHERENCIA, DISPONIBLES PARA ANDROID E IOS**

<b>RecuerdaMed</b>	Desarrollada por el Observatorio para la Seguridad del Paciente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Permite establecer una alarma para recordar el momento de la toma y añadir avisos sobre alergias y fotografías de los medicamentos.
	
<b>MediSafe</b>	Se trata de un “pastillero virtual” que se llena de pastillas cuando se escanea el código de barras de la caja del medicamento con la cámara de fotos del dispositivo móvil. Envía alertas de medicación al paciente. Permite realizar el seguimiento de las tomas desde otro dispositivo móvil. Permite la generación de informes de progreso, para mostrar al médico o al farmacéutico. Recordatorio de reposición: la aplicación manda una alarma cuando la medicación se está acabando.
	

**TABLA 2. APLICACIONES MÓVILES GRATUITAS PARA LA PROMOCIÓN DE LA ADHERENCIA, DISPONIBLES PARA ANDROID E IOS**

<b>MyTherapy</b>	Permite el registro de la toma de medicación, la duración de tratamiento, constantes vitales y síntomas. Entre sus funciones principales se encuentra el ajuste de los registros. Permite el registro de medicamentos escaneando el código de barras o introduciendo el nombre de los medicamentos. Además dispone de un listado de constantes para recabar y llevar a cabo un seguimiento.
	
<b>Dosecast</b>	Cuenta con una gama de funciones de programación inteligente para los pacientes y la aplicación ajusta las notificaciones para que se adapten a la hora de acostarse de los usuarios y proporciona recordatorio. Además, rastrea cualquier cambio en la zona horaria y ajusta la programación en consecuencia. Dispone de una versión Premium, recomendada para pacientes que toman múltiples medicamentos o que administran tratamientos para varias personas.
	
<b>Care4Today</b>	Además de proporcionar recordatorios de tomas de medicación, citas médicas o necesidad de reponer el medicamento, esta aplicación permite registrar información de salud (ejercicio, estado de ánimo...) y realiza un seguimiento de las mediciones registradas. Permite compartir gráficos y tendencias de los datos con profesionales de la salud. También proporciona información sobre la adherencia al tratamiento.
	
<b>Telecumple</b>	Es una aplicación dirigida a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que quieren mejorar el grado de adherencia terapéutica. Se trata de un programa de entrenamiento para adquirir habilidades y estrategias que mejoren la adherencia.
	

### 3.2 ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DE LA FORMACIÓN Y EDUCACIÓN AL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes de las propiedades farmacológicas de sus medicamentos, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar (y cuándo se espera que empiecen a notarse), los posibles efectos secundarios y cómo manejarlos y la forma de administración del medicamento (manejo de dispositivos). También es importante informar al paciente acerca de cómo debe conservar el medicamento.

Se debe proporcionar información oral y escrita y la información proporcionada deberá estar adaptada al nivel de conocimiento que tiene el paciente para, posteriormente, resolver sus dudas.

Se desarrollarán acciones específicas de formación para reforzar aspectos críticos relacionados con el tratamiento y la enfermedad en coordinación con el servicio de medicina digestiva.

Además de informar acerca del tratamiento, el FH debe aprovechar el seguimiento del paciente para fomentar estilos de vida saludable:

Seguir una alimentación equilibrada y variada como la dieta mediterránea. En situaciones de enfermedad activa recomendar comer pequeñas raciones regularmente, reducir la ingesta de grasas y azúcares simples, limitar alimentos con alto contenido en fibra y evitar alimentos irritantes, con conservantes, precocinados y muy calientes o muy fríos.

Realizar ejercicio físico regular para mejorar la densidad ósea, la masa muscular, la calidad de vida y el estado de ánimo, reduciendo su intensidad en caso de brote.

Evitar el alcohol, especialmente en etapas de brote de enfermedad, por ser irritante de la mucosa intestinal.

Promover la deshabituación tabáquica al asociarse a una peor evolución de la enfermedad de Crohn.

Ser prudente con la exposición solar por el riesgo incrementado de cáncer de piel asociado a la inmunosupresión (ej. azatioprina) y de fotosensibilidad (ej. aminosalicilatos).

Combatir el estrés por relacionarse con agudización de la enfermedad (ej. técnicas de relajación).

En la tabla 3 se muestran, a modo de ejemplo, algunas aplicaciones móviles para la promoción del conocimiento acerca de la EII y el fomento de estilos de vida saludables.

El FH puede detectar necesidades de información y formación y sugerir recursos adaptados a sus necesidades formativas fomentando su participación en escuelas de pacientes y facilitando herramientas de acceso a información fiable y contrastada (webs de sociedades científicas, servicios médicos, farmacéuticos y enfermeros, asociaciones de pacientes, laboratorios farmacéuticos). En la tabla 4 se recogen algunos recursos que pueden ser de interés para pacientes. Dado el dinamismo de las fuentes de información para pacientes disponibles en la red, es recomendable que el FH revise y conozca el contenido de aquellas que considere más relevantes y que se las ofrezca a sus pacientes. También es importante que el FH anime a los pacientes a compartir con él cualquier recurso de información que consulten o hayan consultado para poder valorar su fiabilidad y la calidad y conveniencia de la información contenida.

TABLA 3.

APLICACIONES MÓVILES GRATUITAS PARA LA PROMOCIÓN  
DEL CONOCIMIENTO Y EL FOMENTO DE ESTILOS DE VIDA  
SALUDABLES, DISPONIBLES PARA ANDROID E IOS

	<p><b>myColitis</b></p> <p>App para enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que permite registrar movimientos intestinales, medicamentos, comidas, estados de ánimo y síntomas pruebas relacionadas con la salud.</p>
	<p><b>My IBD Care: Manage Your Crohn's &amp; Colitis Better</b></p> <p>App desarrollada para ayudar a las personas con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a tener una vida más saludable.</p>
	<p><b>Crohns Disease</b></p> <p>App que ofrece información sobre la enfermedad de Crohn acerca de sintomatología, causas, fisiopatología, diagnóstico, clasificación, manejo, pronóstico y epidemiología.</p>
	<p><b>Dieta de Crohn y Colitis</b></p> <p>App sobre la dieta en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que incluye recomendaciones nutricionales, recetas y consejos sobre la alimentación en las diferentes etapas de la exacerbaciones de la enfermedad.</p>

TABLA 4. RECURSOS DE INTERÉS PARA PACIENTES

SERVICIOS DE FARMACIA	
Información terapéutica: medicamentos, consejos nutricionales, información general	ufpelafe.com
Iniciativa para el empoderamiento y la formación de ciudadanos y pacientes en el manejo de medicamentos y farmacoterapia	edruida.com
Información terapéutica: medicamentos, tutoriales para la correcta administración de medicamentos parenterales, información general	tufarmaceuticodeguardia.org
SOCIEDADES CIENTÍFICAS	
Sociedad Española de Patología Digestiva	sepd.es
Fundación Española de Aparato Digestivo	saludigestivo.es
Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa	geteccu.org
Grupo enfermero de trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal	geteii.com
Grupo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitari i Politècnic La Fe	eiilafe.com
ASOCIACIONES DE PACIENTES	
Asociación de personas con enfermedades crónicas inflamatorias inmunomediadas	unimid.es
Asociación de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal	appeii.es
ESCUELAS DE PACIENTES	
Plataforma educativa en enfermedad inflamatoria intestinal	educainflamatoria.com
Escuela cántabra de salud "Aprendiendo a vivir": enfermedad inflamatoria intestinal	escuelacantabradesalud.es/enfermedad-inflamatoria-intestinal

**TABLA 4. RECURSOS DE INTERÉS PARA PACIENTES**

<b>ORGANISMOS</b>	
Hospital Universitari Clínic de Barcelona: Vivir con Enfermedad Inflamatoria Intestinal	<a href="http://www.clinicbarcelona.org/asis-tencia/enfermedades/enfer-medad-inflamatoria-intesti-nal/vivir-con-la-enfermedad">www.clinicbarcelona.org/asis-tencia/enfermedades/enfer-medad-inflamatoria-intesti-nal/vivir-con-la-enfermedad</a>
Hospital Vall d'Hebron: Unitat d'Atenció Crohn-colitis	<a href="http://ua-cc.org">ua-cc.org</a>
Grupo de Trabajo en Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	<a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/">gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/</a>
Confederación ACCU Crohn y Colitis Ulcerosa	<a href="http://accuesp.com">accuesp.com</a>
Crohn's & Colitis Foundation	<a href="http://crohnscolitisfoundation.org">crohnscolitisfoundation.org</a>
Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	<a href="http://cima.aemps.es/cima/pu-blico/home.html">cima.aemps.es/cima/pu-blico/home.html</a>
<b>LABORATORIOS FARMACÉUTICOS</b>	
Contenidos sobre enfermedades inmunomediadas: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	<a href="http://abbviecare.es/patologia/enfermedad-de-crohn/">abbviecare.es/patologia/enfermedad-de-crohn/</a> <a href="http://abbviecare.es/patologia/colitis-ulcerosa/">abbviecare.es/patologia/colitis-ulcerosa/</a>
<b>OTROS</b>	
Información de salud Medline Plus: Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa	<a href="http://medlineplus.gov/spanish/cro-hnsdisease.html">medlineplus.gov/spanish/cro-hnsdisease.html</a> <a href="https://medlineplus.gov/spanish/ulcerativecolitis.html">https://medlineplus.gov/spanish/ulcerativecolitis.html</a>
Vivir con EII: información sobre problemas intestinales, los diferentes tipos de EII y consejos sobre cómo vivir con EII.	<a href="http://vivirconeii.es">vivirconeii.es</a>

### 3.3 ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DE LA COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

Se considera fundamental unificar criterios de tratamiento con los diferentes profesionales implicados en el seguimiento de pacientes con EII, a través de los comités de biológicos, y entre niveles asistenciales mediante el desarrollo de programas orientados a cumplir los objetivos de la farmacoterapia. Algunas actuaciones que se pueden poner en práctica son las siguientes:

Individualización terapéutica, consensuando y seleccionando el tratamiento que mejor se adapte a las necesidades de cada paciente teniendo en cuenta la eficiencia de las diferentes alternativas disponibles. Además, se establecerá el compromiso en la revisión de resultados en el contexto de un plan farmacoterapéutico personalizado.

Revisar los objetivos de la farmacoterapia estableciendo un circuito para la gestión y el abordaje de los objetivos no cumplidos con la medicación: interacciones, reacciones adversas, errores de medicación, adherencia, otros.

Planificar la próxima visita a la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos en coordinación con otras citas que se le programen al paciente en el hospital.

Coordinar con el equipo asistencial de atención primaria/digestivo la necesidad de vacunación y de control de hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, hábito tabáquico).

Facilitar el acceso del paciente a la consulta de atención farmacéutica mediante consultas telefónicas y/o mediante la utilización de tecnologías de la información y comunicación.

## 4. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 2

Como se comentó anteriormente, estas actuaciones son acumulativas, de manera que a los pacientes de Prioridad 2 se le realizarán las propias de dicho nivel más las de Prioridad 3.

En los pacientes de Prioridad 2 se establecen las siguientes actuaciones añadidas:

### SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Se debe revisar, validar y conciliar el tratamiento completo tanto para la EII como para otras enfermedades concomitantes (incluida medicina alternativa, automedicación, etc.) en todas las visitas de seguimiento, además de en las visitas de inicio y/o cambio de tratamiento.

### COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

Debe existir coordinación con los Servicios Sociales o con el Servicio de Psiquiatría del centro hospitalario, para el manejo complementario del paciente que lo necesite.

Las actuaciones específicas a realizar en cada paciente, entre los diferentes profesionales sanitarios de todos los niveles asistenciales implicados, deben encontrarse definidas y consensuadas. Además, estas actuaciones deben registrarse en la historia clínica del paciente.

## **5. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 1**

A los pacientes de Prioridad 1, se le realizarán las intervenciones propias de dicho nivel más las de Prioridad 2 y Prioridad 3.

En los pacientes de Prioridad 1 se establecen las siguientes actuaciones añadidas:

### **SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO**

Se debe desarrollar un plan de acción entre niveles asistenciales para abordar las reacciones adversas al tratamiento y para resolver incidencias, mediante la definición de vías rápidas de comunicación permanente.

A criterio del farmacéutico hospitalario, se pueden establecer objetivos a corto plazo, según el Modelo CMO, en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria.

### **COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL**

Se deben realizar reuniones periódicas con el Servicio de Medicina Digestiva, para la coordinación del equipo asistencial sobre indicadores de eficacia, eficiencia y adherencia del paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Grupo de Trabajo de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas): Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. [Internet]. 2018. Disponible en:

<https://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/images/mapex-documento-pdf.pdf> (acceso 28/02/2021).

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto Mapex. [Internet]. 2015. Disponible en:

<https://www.sefh.es/mapex/index.php> (acceso 29/02/2021).

Bruna-Barranco I, Lué A, Gargallo-Puyuelo CJ, Arroyo MT, Alfambra E, Montero J, et al. Young age and tobacco use are predictors of lower medication adherence in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;31(8):948-953. doi: 10.1097/MEG.0000000000001436. PMID: 31107739.

Hospital Clínic de Barcelona. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Vivir con la enfermedad. [Internet]. 2021. Disponible en:

<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal/vivir-con-la-enfermedad> (acceso 30/04/2021).



# CAPÍTULO 05



## CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y/O FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

**Joaquín Borrás Blasco**

Servicio de Farmacia.  
Hospital de Sagunto

**Esther Ramírez Herráiz**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de la Princesa

## 1. OBJETIVO

Este capítulo pretende identificar y definir los puntos críticos que, tras su valoración por el farmacéutico hospitalario, puedan requerir derivar al paciente a otros profesionales sanitarios que forman parte del equipo multidisciplinar asistencial.

Los objetivos que aborda el capítulo son:

1. Establecer los criterios para derivar a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal moderada/grave al especialista en cualquier momento del proceso: inicio, cambio, mantenimiento/seguimiento, finalización del tratamiento.
2. Establecer los criterios específicos para cada uno de los medicamentos biológicos indicados en enfermedad inflamatoria intestinal y dispensados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
3. Establecer los criterios de finalización/interrupción del tratamiento.

## 2. MOTIVOS DE DERIVACIÓN Y/O FINALIZACIÓN

Los criterios que pueden determinar la derivación y/o finalización al Digestivo pueden ser:

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Contraindicaciones

Alteraciones significativas por presencia de comorbilidades y/o nuevos diagnósticos

Situaciones especiales del paciente

Adherencia al tratamiento farmacológico

Interacciones farmacológicas

Falta de respuesta al tratamiento

## 2.1 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Los efectos adversos asociados con las terapias biológicas son potencialmente serios, aunque hay que interpretarlos teniendo en cuenta los beneficios del tratamiento en el contexto del paciente.

Es necesaria una estrecha monitorización para manejar correctamente los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos:

**Infecciones:** los pacientes con terapias biológicas presentan mayor incidencia de infecciones, sobre todo de vías respiratorias altas.

**Reacciones cutáneas:** los tratamientos biológicos que requieren administración subcutánea presentan con reacción adversa frecuente la aparición de dolor, hinchazón, prurito en la zona de inyección. Otro aspecto importante es la sensibilidad al látex puesto que existen fármacos con contenido en látex en su presentación (Tabla 1).

**TABLA 1: PRESENTACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA QUE CONTIENEN LÁTEX**

AMGEVITA 40 mg pluma
SIMPONI 100 mg pluma
SIMPONI 50 mg pluma
STELARA 45 mg jeringa precargada
STELARA 90 mg jeringa precargada

**Toxicidad hematológica:** anemia, leucopenia, linfopenia o trombopenia pueden requerir modificación de dosis o suspensión temporal de la terapia biológica hasta alcanzar valores sanguíneos normales.

A continuación se presentan las reacciones adversas más frecuentes comunes entre fármacos biológicos que actúan sobre la misma diana:

**Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF):** (adalimumab, golimumab, infliximab): las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones, sobre todo de vías respiratorias altas, hematológicas (neutropenia, leucopenia, trombopenia), neurológicas (enfermedad desmielinizante), reacción psoriasiforme, autoinmunes (lupus, vasculitis), alteraciones hepáticas, angioedema, urticaria, uveítis.

**Inhibidores de la interleucina 12/23:** (ustekinumab): sobre todo, infección de las vías respiratorias altas.

**Anti integrina  $\alpha 4\beta 7$ :** (vedolizumab): sobre todo, infección de vías respiratorias altas, absceso y fisura anal, distensión abdominal, artralgia, pirexia.

**Inhibidores de JAK kinasas:** (tofacitinib): principalmente elevación de las enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, herpes zóster (el evento más frecuente y sobre todo, a dosis de 10 mg cada 12 horas), anemia y trombocitosis. Se ha detectado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente en mayores de 65 años o con factores de riesgo cardiovascular. De ahí que actualmente, no esté indicado en pacientes con estos antecedentes y sólo se deban utilizar si no hay otra alternativa posible.

## 2.2 CONTRAINDICACIONES

La presencia de tuberculosis activa o infección grave constituye una contraindicación de la terapia biológica que obliga a la suspensión temporal del tratamiento.

Las terapias biológicas presentan contraindicación de uso con vacunas de microorganismos vivos y atenuados.

### 2.3 ALTERACIONES SIGNIFICATIVAS POR PRESENCIA DE COMORBILIDADES Y/O NUEVOS DIAGNÓSTICOS

En presencia de un nuevo diagnóstico de neoplasia maligna, descompensación de insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la enfermedad intersticial pulmonar, síndrome lupus-like, proceso desmielinizante o neuritis óptica y otro trastorno inmunomediado (artritis psoriásica o artritis reumatoide).

### 2.4 SITUACIONES ESPECIALES DEL PACIENTE

**Embarazo y lactancia:** es importante recordar a las pacientes en edad fértil de la importancia de informar al digestivo si tienen deseo gestacional para una adecuada coordinación y poder mantener un adecuado tratamiento farmacológico (Tabla 2).

**TABLA 2. EMBARAZO Y LACTANCIA**

	EMBARAZO	LACTANCIA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
<b>Adalimumab</b>	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Uso seguro	20-24 semanas de embarazo.
<b>Golimumab</b>	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento.	Datos disponibles escasos; posiblemente seguro en primer trimestre
<b>Infliximab</b>	Precauciones de empleo. Atraviesa la placenta a partir del tercer trimestre.	Uso seguro	Hasta la semana 30 de embarazo.

TABLA 2. EMBARAZO Y LACTANCIA

	EMBARAZO	LACTANCIA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
Tofacitinib	Contraindicado	Contraindicado	Uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento.
Ustekinumab	No hay información disponible		Posiblemente seguro (hasta 8-10 semanas antes del parto), pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.
Vedolizumab	No hay información disponible		Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Posiblemente seguro hasta semana 30-32.

**Cirugía electiva:** en procedimientos de cirugía menor electiva, no se necesita interrumpir el tratamiento biológico ya que no hay evidencia de mayor riesgo de infección o alteración de la cicatrización. En la cirugía mayor electiva, se debe intentar encontrar un equilibrio entre el riesgo de aparición de infección y el riesgo de brotes de la enfermedad, sugiriéndose un periodo de suspensión previa de dos vidas medias de la terapia biológica o sintética dirigida. Se recomienda suspender el tratamiento previo a la cirugía electiva, planificando la misma al final del ciclo de dosificación para esa medicación específica. Este tiempo de suspensión dependerá del fármaco y los fármacos que más problemas de infecciones dan son los corticoides. Por ello, es fundamental que el paciente, de acuerdo el servicio de Digestivo y Cirugía, acuda al quirófano con la menor dosis de esteroides posible. (Tabla 3).

**TABLA 3: RECOMENDACIONES DE SUSPENSIÓN PREVIA DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN CIRUGÍA MAYOR ELECTIVA**

FÁRMACO BIOLÓGICO E INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	DÍAS SIN MEDICACIÓN PREVIOS A CIRUGÍA
Adalimumab cada semana	7 días
Adalimumab cada 2 semanas	2 semanas
Golimumab cada 4 semanas	4 semanas
Infliximab cada 4 semanas	4 semanas
Infliximab cada 8 semanas	8 semanas
Tofacitinib 10 o 20 mg al día	7 días
Ustekinumab cada 8/12 semanas	8-12 semanas
Vedolizumab cada 30 días Vedolizumab cada 60 días	35 días

## 2.5 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Una correcta adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los factores que contribuye a alcanzar la eficacia del mismo. La no adherencia puede llevar a una valoración errónea de la eficacia al fármaco y dar lugar a un cambio de la estrategia terapéutica aumentando la dosis, acortando intervalos o asociando fármacos.

El farmacéutico hospitalario debe valorar el grado de adherencia por al menos dos métodos y detectar los factores pronósticos de incumplimiento en el paciente no adherente, revisando la conducta a adoptar ante el olvido de tomas de la medicación. Además, de comunicar periódicamente al especialista el grado de adherencia de los pacientes en tratamiento con terapia biológica.

## 2.6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En cada visita tanto de inicio como de seguimiento es fundamental obtener la historia farmacoterapéutica del paciente (medicamentos con y sin receta, suplementos y plantas medicinales), debiendo educar al paciente para que nos informe ante cualquier cambio (telefónicamente, telemáticamente o de forma presencial).

Las diferentes vías metabólicas que presentan los fármacos biológicos, en comparación con los de síntesis química, hacen que la probabilidad de que se produzcan interacciones directas sea pequeña. Sin embargo, se han realizado algunos estudios que demuestran que pueden interactuar de manera indirecta.

**Tofacitinib:** es sustrato de las isoformas del citocromo P450: CYP3A4 y CYP2C19 por lo que se aconseja reducir la dosis de 5 mg/12 h en pacientes que tomen inhibidores potentes o moderados de la isoforma CYP3A4 como ketoconazol y fluconazol, siendo poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente su farmacocinética.

Para el resto de fármacos biológicos indicados en enfermedad inflamatoria intestinal no existen interacciones de relevancia clínica

## 2.7 FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Es necesario derivar al digestivo cuando en las visitas de seguimiento de Atención Farmacéutica detectemos un fallo primario o secundario a la terapia biológica o sintética dirigida actual.

### 3. VISITA DE FINALIZACIÓN

La realización de una visita de finalización del tratamiento biológico o sintético dirigido debe realizarse mediante entrevista con el paciente y se deben tratar aspectos como:

- Fecha de finalización
- Motivo de finalización del tratamiento
- Historial farmacoterapéutico
- Fecha de reinicio si procede

Dependiendo del motivo de finalización o suspensión del tratamiento:

Registro de la RAM y notificación en el Sistema Español de Farmacovigilancia (<https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>)

Indicar la situación especial: embarazo, cirugía mayor electiva

Adherencia

Interacciones detectadas y su grado de significación clínica y resolución

Falta de respuesta al tratamiento: fecha de derivación al digestivo

## 4. BIBLIOGRAFÍA

Humira®. Ficha técnica. [Acceso marzo 2021]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Remicade®. Ficha técnica. [Acceso marzo 2021]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Simponi®. Ficha técnica. [Acceso marzo 2021]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Entyvio®. Ficha técnica. [Acceso marzo 2021]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Stelara®. Ficha técnica. [Acceso marzo 2021]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Xeljanz®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2020]. Disponible en:  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Arch Bronconeumol. 2016; 52(1):36-45.

2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis and Rheumatology. 2017; 69 (8):1538-1551.

**TOFACITINIB (▼XELJANZ): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO** Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) Información para profesionales sanitarios. MUH(FV),18/2019.

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x71164](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x71164).

**XELJANZ (TOFACITINIB): resultados iniciales del estudio clínico sobre aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) con el uso de Tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa** Marzo 2021.

<https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2021/DHCP-XELJANZ-2021.pdf>

Sicilia et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. Gatroenterol Hepatol. 2020; 43 (S1): 1-57.

Gomollón et al. Abordaje integral e la enfermedad inflamatoria intestinal. Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología. Editorial Elsevier. Volumen 4.

Guía de Fármacos en Embarazo, Lactancia y Fertilidad. Grupo GTEII- SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ISBN: 9788409180721



# 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.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

## 1. INTRODUCCIÓN

Los objetivos de tratamiento propuestos para el manejo de la EII han ido más allá de la mejoría sintomática hacia puntos finales más objetivos, como la curación de la mucosa intestinal. Este enfoque de tratar al objetivo se ha asociado con mejores resultados de la enfermedad, como menor daño intestinal, cirugía y hospitalizaciones. Muchos pacientes con EII requieren terapia biológica para lograr y mantener la remisión clínica y endoscópica, y los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF) siguen siendo la terapia biológica de primera línea en la mayoría de las áreas del mundo. Desafortunadamente, hasta un tercio de los pacientes que reciben estos tratamientos son no respondedores primarios. Además, algunos de ellos, que muestran una respuesta inicial, también pueden perder la respuesta a lo largo del curso del tratamiento. Se ha sugerido que la monitorización terapéutica de las concentraciones de estos fármacos (TDM por sus siglas en inglés) es una herramienta útil para manejar a los pacientes en tratamiento con anti-TNF y otros fármacos biológicos como vedolizumab y ustekinumab, con el objetivo de optimizar o individualizar la posología o bien para predecir un cambio de tratamiento. En este sentido, nuestro objetivo es resumir la evidencia y las pautas relacionadas con la TDM de fármacos biológicos en el manejo de la EII.

## 2. ESCENARIOS DONDE LA TDM DEBE APLICARSE

El principal motivo por el que se suele realizar la monitorización farmacocinética de fármacos biológicos en pacientes con EII suele estar relacionado con la ausencia de respuesta a los mismos en situaciones clínicas en las que los pacientes no tienen controlada su patología (brote), estrategia conocida como TDM reactiva. En segundo lugar se posiciona la TDM proactiva, estrategia que se basa en monitorizar las concentraciones del fármaco en sangre y de los anticuerpos

anti-fármaco (AAF) tras la respuesta a la inducción del tratamiento con biológicos, así como repetirlas al menos una vez durante el tratamiento de mantenimiento. También incluiría la monitorización en pacientes con sospecha de fallo primario o secundario. Otros signos de mayor actividad de la enfermedad como los niveles altos de PCR o calprotectina fecal, la actividad ecográfica o endoscópica o posibles efectos secundarios, son otros motivos por los que se lleva un seguimiento de estos valores.

Los siguientes escenarios son los que se beneficiarían de la TDM:

- Pacientes con enfermedad activa, que esté confirmado el diagnóstico de EII, para el control de la sintomatología.  
La TDM es más útil que mantener al paciente en periodos de sintomatología y remisión continuos.  
Es útil para determinar si los AAF son transitorios o persistentes.
- Pacientes en remisión clínica.  
La TDM ayuda a la gestión del tratamiento.  
Debe hacerse periódicamente si el resultado va a impactar en el manejo de la enfermedad.
- Pacientes que no responden al tratamiento. La TDM puede indicar si se trata de una pérdida de respuesta por la farmacocinética, si tienen niveles inadecuados del fármaco, o por la farmacodinamia, si es refractario al biológico a pesar de presentar concentraciones adecuadas.
- Pacientes con pérdida de respuesta secundaria. La TDM ayuda a la toma de decisiones, desde una intensificación de la dosis, o un cambio de biológico.

En estos dos últimos casos es dónde se ha llegado al consenso para la TDM de los fármacos biológicos con poca evidencia hasta el momento, ustekinumab y vedolizumab.

### 3. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE INFLIXIMAB

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF- $\alpha$ , y que está indicado en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) de moderada-grave que no hayan respondido a tratamiento convencional o presenten alguna intolerancia o contraindicación al mismo.

Varios estudios han estudiado la farmacocinética de IFX y la gran variabilidad interindividual que existe en pacientes con EII y su correlación con la respuesta clínica. En cuanto a la TDM en EII, habría que distinguir entre la extracción en la fase de inducción y en la fase de mantenimiento, ya que en función del momento de la extracción y el objetivo terapéutico (remisión clínica vs curación mucosa) la concentración objetivo será variable (tabla 1).

Fármaco Biológico	Etapa del tratamiento	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para alcanzar la respuesta o remisión ( $\mu\text{g/mL}$ )	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para la curación de la mucosa ( $\mu\text{g/mL}$ )
Infliximab	Inducción (semana 2)	$\geq 20$	$\geq 25$
	Inducción (semana 6)	$\geq 16-18$	*
	Fin de inducción (semana 14)	$\geq 5$	$\geq 7$
	Mantenimiento	$\geq 3$	$\geq 7$
Adalimumab	Inducción (semana 4)	$\geq 7$	$\geq 12$
	Mantenimiento	$\geq 5$	$\geq 8$
Golimumab	Fin de inducción (semana 14)	$\geq 2,5$	*
	Mantenimiento	$\geq 1$	*
Vedolizumab	Inducción (semana 2)	$\geq 28$	*
	Inducción (semana 6)	$\geq 20$	*
	Fin de inducción (semana 14)	$\geq 15$	$\geq 17$
	Mantenimiento	$\geq 12$	$\geq 14$
Ustekinumab	Fin de inducción (semana 8)	$\geq 3,5$	$\geq 7,0$
	Mantenimiento	$\geq 1$	$\geq 4,5$

*Tabla 1. Puntos de corte de las concentraciones séricas de los fármacos biológicos asociados con una respuesta terapéutica favorable en EII. \*No existe información que lo apoye.*

Por ejemplo, el estudio prospectivo TAXIT que abarcó una población de 263 pacientes con EII cuyo objetivo era comparar la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la dosificación de IFX basada en los niveles séricos frente a la basada en la clínica. Se observó que el 91% de los pacientes que presentaron niveles bajos de fármaco en suero consiguieron alcanzar valores óptimos (3-7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) tras la intensificación del tratamiento. Este resultado condujo a un incremento significativo del porcentaje de pacientes en remisión después de la intensificación (88%) y una disminución de la concentración sérica de PCR. A lo largo del estudio, un 17% de los pacientes que llevaban un régimen de dosis basada en la clínica sufrieron una recaída de la enfermedad, mientras que en los pacientes basados en la concentración sérica fueron el 7%.

En el ensayo TAILORIX, otro ensayo prospectivo, 122 pacientes naïves en tratamiento biológico con EC activa fueron tratados con IFX en combinación con un inmunosupresor en tres grupos de tratamiento de mantenimiento: dos grupos cuyo régimen de intensificación estaban basados en los niveles de biomarcadores (2,5 mg/kg peso o 5 mg/kg peso) frente a un grupo de intensificación basado en la clínica (5 mg/kg peso o 10 mg/kg peso). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión en este estudio entre las 22 y 54 semanas sin intervención quirúrgica fue similar entre los tres grupos (47%, 38% frente al 40%). Un nivel óptimo de IFX ( $> 3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) fue alcanzado sólo por un 46-47% de los pacientes que siguieron un régimen basado en los niveles de biomarcadores frente al 60% de los pacientes que seguían el régimen basado en la clínica.

Por su parte, en estudio PANTS, desarrollado en una población de 955 pacientes con EC que siguieron un tratamiento con IFX, una baja concentración de IFX en la semana 14 se relacionó con falta de respuesta. Así la remisión clínica

entre las semanas 14 y 54 se asociaron con valores de IFX  $\geq 7$   $\mu\text{g/mL}$ . 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 fistula.

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 fistula 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 ( $\geq 10$   $\mu\text{g/mL}$ ).

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 ensayos ACT-1 y ACT-2 realizados en pacientes con CU, se observó que durante la inducción del tratamiento se alcanzaron concentraciones semana 6 > 22,0 µg/mL y semana 8 de 41,0 µg/mL en los pacientes que alcanzaron respuesta clínica en semana 8, mientras que en el tratamiento de mantenimiento aquellos pacientes con una concentración sérica de IFX de mayor de 3,7 µg/mL alcanzaron mejores resultados que aquellos con concentraciones más bajas. *Vande Casteele et al*, utilizando datos similares, alcanzaron en su ensayo concentraciones séricas de IFX  $\geq 18,6$  µg/mL en la semana 2,  $\geq 10,6$  µg/mL en la semana 6 y  $\geq 34,9$  µg/mL en la semana 8 que se asociaron con una puntuación de Mayo  $\leq 1$ . Sin embargo este estudio está limitado a aquellos pacientes que terminaron el ensayo visto que alguno de los pacientes refractarios al tratamiento lo abandonaron.

Nuevos estudios observaron niveles de IFX significativamente más bajos en la semana 2 en pacientes con enfermedad aguda que pacientes con CU moderada-grave (7,5 µg/mL frente a 14,4 µg/mL). Un estudio prospectivo en pacientes con CU mostró que los niveles de IFX en la semana 6 eran más elevados en los pacientes con respuesta endoscópica que en los que en los no respondedores (8,1 µg/mL frente a 2,9 µg/mL). Por lo tanto, se podría concluir que los pacientes con CU severa necesitarán de una mayor dosis de inducción para alcanzar los niveles óptimos.

A pesar de tratarse de estudios con una alta variedad en cuanto a los criterios de valoración, las concentraciones de fármaco son objetivas, lo que ha permitido observar que en la mayoría de ellos se relacione un aumento de las concentraciones séricas de IFX con una mayor probabilidad de respuesta o remisión clínica tanto en CU como en EC. De esta manera, no parece haber un punto de corte universal para alcanzar los niveles óptimos de infliximab en suero. Así, para alcanzar los diferentes objetivos clínicos deseados se necesitaría de una concentración sérica del biológico diferente; necesitándose mayor concentración del fármaco cuanto más ambicioso sea el objetivo.

## 4. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE ADALIMUMAB

Adalimumab (ADL) es anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de ovario de Hámster Chino que se une específicamente al TNF- $\alpha$  bloqueándolo. Está indicado en CU y EC activas de moderada a grave, en pacientes refractarios a tratamientos previos con corticoides y/o inmunosupresores, o que presentan alguna contraindicación para estos tratamientos. En pacientes con EII se han asociado el aumento de las concentraciones séricas de ADL en suero con unos resultados clínicos favorables. En un estudio llevado en Francia las concentraciones séricas de ADL asociadas a la remisión clínica fueron  $\geq 6,02$   $\mu\text{g/mL}$  para CU y  $\geq 6,5$   $\mu\text{g/mL}$  para EC. Un segundo estudio demostró que los pacientes con mejor histología endoscópica presentaban concentraciones de ADL  $\geq 7,8$   $\mu\text{g/mL}$ . Según el estudio PANTS, en 655 pacientes con EC que recibieron ADL la pérdida de respuesta primaria se asoció a unos niveles  $\leq 12$   $\mu\text{g/mL}$  en suero en la semana 14.

*Assa et al.* realizaron un estudio con TDM proactiva de adalimumab en una población pediátrica de 78 niños con EC. Los pacientes respondieron al tratamiento de inducción con ADL tanto en un régimen de monitorización proactiva como en una monitorización reactiva. El objetivo del estudio era alcanzar una concentración sérica de 5  $\mu\text{g/mL}$ , por lo que solo a los pacientes por debajo de este valor se les intensificó el tratamiento independientemente de los síntomas. La remisión se alcanzó en el 82 % de los pacientes que siguieron una actitud proactiva frente al 48% de la reactiva. Estos resultados son avalados por la monitorización de biomarcadores como los niveles de calprotectina fecal ( $\leq 150$   $\mu\text{g/g}$ ). Así, se observa que la mayoría de pacientes en el grupo proactivo siguen una desintensificación del tratamiento, lo que hace pensar que el punto de corte en 5  $\mu\text{g/mL}$  sea bajo. Otros estudios multicéntricos desarrollados en vida real, han confirmado la relación existente entre la remisión clínica y/o cu-

ración endoscópica y los niveles de ADL en fase de mantenimiento en pacientes con EC y CU, obteniendo niveles predictores de respuesta en los puntos de corte  $\geq 7,2$   $\mu\text{g/mL}$  y  $\geq 12$   $\mu\text{g/mL}$ .

## 5. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE GOLIMUMAB

Golimumab (GOL) es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea al TNF- $\alpha$ . Dentro de las EII, hasta el momento, está indicado únicamente en la colitis ulcerosa. Golimumab es un fármaco que no tiene un uso muy extendido y es por lo que se disponen de pocos datos que relacionen la concentración de fármaco con la respuesta en pacientes con CU. Sin embargo, se han realizado dos estudios que arrojan esperanza al tratamiento con este biológico que son PURSUIT SC inducción y PURSUIT mantenimiento.

En el estudio de inducción participaron 1.064 pacientes con CU refractarios a otros tratamientos y todos pacientes naïve en tratamiento con biológicos. Éstos se dividieron en tres grupos que recibían diferentes dosis de GOL, 100/50 mg, 200/100 mg y 400/200 mg, los cuales obtuvieron una media de concentración sérica en la semana 6 de 0,8  $\mu\text{g/mL}$ , 1,9  $\mu\text{g/mL}$  y 3,9  $\mu\text{g/mL}$ . Así, en la semana 6, las tasas de respuesta clínica fueron entre el 51% en el grupo de 200 mg/100 mg y el 54.9% en el grupo de 400 mg/200 mg, obteniéndose la remisión casi en el 18% de los pacientes en ambos grupos. Por lo tanto, valores altos de GOL en suero se observaron en pacientes con una mejor respuesta clínica ya que se pudieron asociar con la mejora clínica, remisión y curación de la mucosa en estos pacientes frente a los que no presentaban niveles altos del fármaco.

Otro estudio sobre TDM de GOL que obtuvo resultados parecidos a PURSUIT durante el tratamiento de inducción fue realizado en Lovaina con 21 pacientes con CU que recibieron 200 mg de inducción y luego 100 mg en la semana 2.

La media de las concentraciones séricas que se obtuvieron fue de 8,0 µg/mL y 4,3 µg/mL en las semanas 2 y 6 respectivamente, siendo los pacientes que respondían al tratamiento aquellos que presentaban los niveles más altos de fármaco en suero (10 µg/mL y 5,1 µg/mL).

## 6. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE VEDOLIZUMAB

Vedolizumab (VED) es un anticuerpo monoclonal humanizado, con efecto predominante a nivel intestinal, indicado como segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que no han respondido o son intolerantes a líneas farmacológicas previas, incluyendo a los fármacos anti-TNF. Una de las principales características de VED es que actúa específicamente a nivel intestinal por lo que presenta un buen perfil de seguridad dado el limitado efecto sistémico que presenta.

Respecto a la farmacocinética, se ha encontrado una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a VED, que parece estar asociada con la alta variabilidad en la exposición al fármaco. Una de las principales fuentes de variabilidad en la exposición al fármaco es el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab (AAV), capaces de formar inmunocomplejos que son rápidamente eliminados, con el consiguiente aumento del aclaramiento plasmático del fármaco. También se han identificado otros factores, como la concentración de albúmina, el peso corporal y los niveles de PCR, que determinan dicha variabilidad en la exposición al fármaco.

Con el objetivo de abordar esta variabilidad, la TDM de las concentraciones séricas de vedolizumab (CSV) podría ser una herramienta para individualizar la posología en cada paciente y optimizar la respuesta al tratamiento. La evidencia actual disponible es reducida y existen todavía algunos aspectos por definir

sobre la forma más efectiva de implementar la monitorización en la práctica clínica, como es la selección del margen terapéutico y el tiempo óptimo de muestreo para determinar las CSV y ajustar la dosis en el curso del tratamiento.

El margen terapéutico de CSV objetivo depende del momento en el que se realice la monitorización, el objetivo terapéutico y la técnica analítica utilizada. En este sentido, distinguimos dos posibles escenarios como son la fase de inducción y la fase de manteniendo. Aunque es poca la evidencia disponible, hay autores que han relacionado las CSV obtenidas en semana 6 de inducción con buena respuesta a corto y largo plazo. En un estudio prospectivo desarrollado por *Yacoub et al.*, relacionaron concentraciones superiores a 18 µg/mL con mayor probabilidad de alcanzar curación mucosa durante el primer año de tratamiento. Por otro lado, en un reciente estudio observacional donde se incluyeron 336 pacientes (20% de ellos *naive*) encontraron una clara asociación entre las concentraciones obtenidas en semana 6 y remisión clínica y endoscópica, estableciendo un punto de cortes de concentraciones de 24 µg/mL. Por lo tanto, aunque todavía son necesarios realizar más estudios que avalen la evidencia de la monitorización en fase de inducción, se puede establecer el punto de corte de >20-24 µg/mL para la semana 6 de inducción. La evidencia respecto al objetivo de concentraciones en semana 2 de inducción no es tan clara y hay autores con no han encontrado una relación concentración-respuesta significativa. Si embargo, *Dreesen et al.*, en un estudio retrospectivo desarrollado con 179 pacientes, relacionaron concentraciones >30 µg/mL en semana 2 con mejores tasas de respuesta (clínica y endoscópica) en semana 14 (CU) y semana 22 (EC). Respecto a la fase mantenimiento, diversos estudios han relacionado las CSV con respuesta terapéutica y han establecido puntos de corte de buena respuesta. Es importante que el tiempo de muestreo debe ser previo a una administración a partir de la semana 22 de tratamiento ya que en la semana 14 probablemente no se haya alcanzado el estado estacionario de CSV. En el estudio desarrollado por *Dreesen et al.*, comentado anteriormente, estimaron que concentraciones superiores a 14 µg/mL se relacionaban con mayores tasas de

curación mucosa. En un estudio multicéntrico y transversal donde se incluyeron 258 pacientes concluyeron que aquellos pacientes con concentraciones superiores a 11,5  $\mu\text{g/mL}$  tenían 2,4 veces mayor probabilidad de alcanzar remisión bioquímica y respuesta clínica si necesidad de corticoesteroides. Por lo tanto, según la evidencia disponible, se puede establecer un punto de corte de buena respuesta en fase de mantenimiento de 12-14  $\mu\text{g/mL}$ .

A la hora de realizar el ajuste posológico, lo ideal sería disponer de un modelo farmacocinético poblacional, ya sea propio o publicado en la literatura, y realizar un ajuste bayesiano y simulaciones para determinar el régimen posológico que consiga alcanzar las CSV objetivo. En caso de no disponer de modelo poblacional podría hacerse una simplificación asumiendo un comportamiento lineal de la eliminación del fármaco y una semivida de eliminación de 14 días. Actualmente no existe evidencia de intensificar el tratamiento aumentando la dosis del fármaco, así que la optimización debería realizarse acortando el intervalo de administración. En este sentido, asumiendo las dos premisas anteriores, acortar o alargar el intervalo de dosificación en dos semanas, conseguiríamos doblar o reducir a la mitad la concentración del fármaco cuando el fármaco se encuentra en equilibrio estacionario. Es recomendable repetir monitorización tras realizar la optimización del tratamiento trascurridas 2 o 3 administraciones con el nuevo régimen posológico para que alcance nuevamente el estado de equilibrio. Por último, si se realiza la monitorización en la semana 6 de inducción, podría plantearse administrar una dosis adicional en semana 10 en caso de que el paciente presente CSV por debajo del punto de corte establecido (< 20-24  $\mu\text{g/mL}$ ).

Por último, la presencia de AAV no tiene un impacto en la farmacocinética tan significativo como puede tener en los anti-TNF. En varios estudios farmacocinéticos se ha cuantificado el efecto de los AAV en un aumento del CL en un 80%, diferencia sustancialmente menor que la encontrada para anti-TNF (aumenta el aclaramiento 3-6 veces). Además, la presencia de AAV no se relaciona con concentraciones indetectables del fármaco y no suele ser farmacológica-

mente significativo. Sin embargo, en pacientes con un perfil farmacocinético más desfavorable como son los pacientes obesos, situaciones de hipoalbuminemia o con una alta carga inflamatoria puede verse afectada su respuesta al tratamiento.

## 7. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE USTEKINUMAB

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano dirigido contra la subunidad de la proteína p40 utilizada por las citocinas IL-23 e IL-12. Entre otras indicaciones está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o anti-TNF o presenten contraindicaciones a esos tratamientos.

Respecto a la farmacocinética de UST, diversos estudios han encontrado una alta variabilidad inter e intraindividual en la exposición al fármaco y en la respuesta terapéutica. Entre los factores que afectan al comportamiento cinético del fármaco se encuentran el sexo masculino, el tratamiento previo con anti-TNF, el peso corporal y la albúmina, los cuales aumentan el aclaramiento y la eliminación del fármaco. La presencia de anticuerpos anti-ustekinumab (AAU) se han relacionado con un mayor aclaramiento del fármaco, aunque en la mayoría de los casos no presenta relevancia clínica (aumento del aclaramiento una media de un 33%). Por lo tanto, la TDM de las concentraciones de ustekinumab (CSU) podría ser a priori una herramienta para individualizar y optimizar la terapia de los pacientes.

A la hora de realizar la monitorización hay que tener en cuenta que existen dos escenarios muy diferentes desde el punto de vista farmacocinético como son la fase de inducción de tratamiento con una administración intravenosa y la fase

de mantenimiento subcutáneo. El comportamiento cinético y la exposición al fármaco en un mismo paciente varía sustancialmente al finalizar la fase de inducción intravenosa y comenzar el mantenimiento subcutáneo por lo que no es recomendable hacer la individualización posológica de dosis subcutáneas solamente conociendo datos de concentración en fase de inducción intravenosa. A la hora de realizar la presente revisión, la evidencia del objetivo de concentraciones durante la fase de inducción que se relacionen con mejor respuesta al tratamiento es escasa. En un estudio prospectivo donde se incluyeron 41 pacientes diagnosticados de EC que fueron tratados con 6 mg/kg intravenoso en semana 0 y posteriormente con 90 mg cada 8 semanas subcutáneo, encontraron que aquellos pacientes con CSU más altas 1 hora postdosis intravenosa, semana 2 y semana 4 conseguían mayor probabilidad de remisión endoscópica en semana 24. Los puntos de corte de CSU para el pico, dos y cuatro semanas fueron respectivamente 104,0  $\mu\text{g/mL}$ , 27,2  $\mu\text{g/mL}$  y 15,0  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente.

Aunque la evidencia disponible respecto al objetivo de concentraciones en semana ocho es escasa, se ha observado asociación entre CSU más altas y mayores tasas de respuesta. En el estudio comentado anteriormente, concentraciones superiores a 6,85  $\mu\text{g/mL}$  y 11,1  $\mu\text{g/mL}$  se asociaron con mayor probabilidad de remisión bioquímica y curación mucosa en semana 24, respectivamente. En un estudio *posthoc* de los ensayos fase 3 de ustekinumab en enfermedad de Crohn (UNITI 1 y UNITI 2) se ha propuesto un punto de corte de CSU significativamente menor de 3,3  $\mu\text{g/mL}$  relacionado con remisión endoscópica en semana 8. Además, este estudio muestra que la tasa de remisión endoscópica es más alta en los pacientes *naive* que alcanzan CSU superiores (52,9% para concentraciones superiores a 6,9  $\mu\text{g/mL}$ ). Resultados similares se obtuvieron en CU, donde los resultados del ensayo clínico fase 3 (UNIFI), mostraron un punto de corte de buena respuesta en semana 8 de 3,7  $\mu\text{g/mL}$  y una proporción más alta de pacientes que alcanzaron remisión clínica y endoscópica con CSU superiores (>8,4  $\mu\text{g/mL}$ ).

Respecto a las concentraciones objetivo en fase de mantenimiento, los estudios anteriores han identificado que  $CSU \geq 1,3 \mu\text{g/mL}$  para CU y  $1,4 \mu\text{g/mL}$  para EC se asocian con mayores tasas de remisión clínica. Sin embargo, se observó que concentraciones superiores ( $>3,0 \mu\text{g/mL}$ ) se asociaron con mayor probabilidad de alcanzar remisión endoscópica. Por ello, parece plausible que CSU superiores del fármaco se relacionen con mejores tasas de respuesta endoscópica. En un estudio prospectivo desarrollado con 62 pacientes diagnosticados de EC determinaron un punto de corte de  $>4,5 \mu\text{g/mL}$  asociado con mayores tasas de respuesta endoscópica (75,9% vs 40,7% respectivamente).

Aunque todavía no existe una gran evidencia sobre la utilidad de la TDM de UST, los estudios muestran una asociación entre concentraciones del fármaco y respuesta. Además, a raíz de los estudios revisados, se ha encontrado que aquellos pacientes con CSU superiores a los puntos de corte propuestos por los diferentes estudios presentan resultados terapéuticos superiores, sobre todo de respuesta y remisión endoscópica. Por lo tanto, podrían ser necesarias concentraciones más altas que las propuestas en estos estudios para conseguir el objetivo terapéutico de remisión endoscópica y curación mucosa.

Como se comentó para el caso de vedolizumab, la individualización posológica debería realizarse utilizando un modelo farmacocinético poblacional. Si no estuviera disponible ningún modelo, se podría utilizar la simplificación descrita para vedolizumab, es decir, acortar o alargar el intervalo de administración subcutánea en dos semanas doblaría o reduciría la CSU a la mitad. En el caso de que el paciente presentara CSU no adecuadas durante la fase de inducción, se podría plantear iniciar el mantenimiento subcutáneo unas semanas antes o bien una reinducción intravenosa del tratamiento.

## 8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS: ACTITUD PROACTIVA VS REACTIVA.

En un ensayo prospectivo se indujo un tratamiento con ADL al azar para evaluar en dos grupos la respuesta a una TDM proactiva o a una TDM reactiva a 78 pacientes pediátricos *naïve* en tratamiento biológico. En el grupo de la TDM proactiva, la intensificación del tratamiento se ajustó a concentraciones séricas del fármaco  $>5 \mu\text{g/mL}$ , obteniéndose mayores tasas de remisión clínica sin corticoides que en el grupo de monitorización reactiva en los casos de pérdida de respuesta.

Otros estudios con el mismo objetivo han llegado a conclusiones semejantes, aunque con ciertas limitaciones por imperfecciones en la metodología del estudio. Así, en un estudio retrospectivo de una población de 264 pacientes con EII tratados con IFX que se habían sometido a una estrategia de monitorización proactiva o reactiva durante 10 años, demostraron que los pacientes que seguían una monitorización reactiva presentaban mayor tasa de pérdida de respuesta, reacciones adversas o necesidad de cirugía que los pacientes en régimen proactivo.

En cuanto a ADL, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 382 pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab, los resultados de los pacientes que fueron monitorizados con estrategia proactiva al menos una vez, demostraron una menor tasa de pérdida de respuesta en comparación con los pacientes que siguieron un tratamiento estándar.

Basándonos en estos datos, se proponen unos algoritmos adaptados a la monitorización de los fármacos biológicos según actitud reactiva (figura 1) o proactiva (figura 2).

A la vista de los resultados, parece que la actitud proactiva tiene mejores resultados en términos de efectividad y seguridad a largo plazo que la actitud reactiva, aunque es cierto que hacen falta estudios de calidad que refrenden estos hallazgos.

## GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

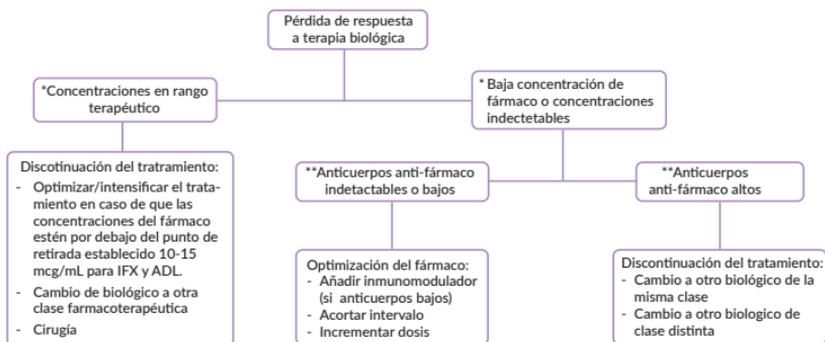


Figura 1. Algoritmo de monitorización farmacocinética de fármacos biológicos según actitud REACTIVA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento biológico.

\* 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.

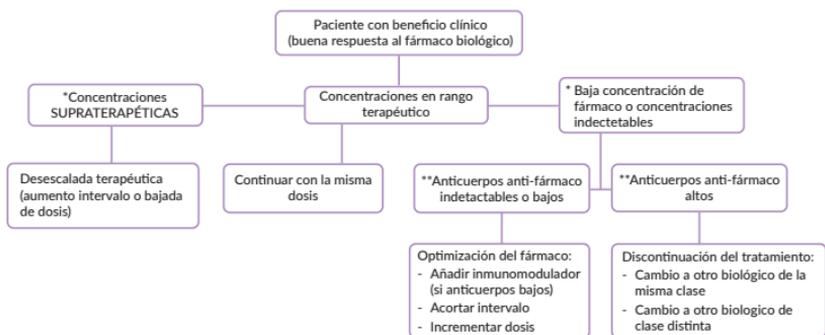


Figura 2. Algoritmo de monitorización farmacocinética de fármacos biológicos según actitud PROACTIVA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento biológico.

\* 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.

## 9. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA DETERMINACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Las técnicas que se utilizan para medir los niveles de fármacos biológicos y de los anticuerpos antifármaco (AAF) se clasifican en “*drug-tolerant*” o “*drug-sensitive*”. Las técnicas “*drug-sensitive*”, sensibles a fármacos, no permiten cuantificar AAF en presencia de fármaco libre en la muestra. Sin embargo, las técnicas “*drug-tolerant*”, incluyen un paso previo de disociación ácida que permite realizar la medición de AAF en presencia de fármaco libre.

Los ensayos categorizados como “*drug-sensitive*” suelen ser menos costosos, estos son los ensayos inmunoenzimáticos comerciales (ELISA), la inmunocromatografía de flujo lateral (ICFL), el ensayo por quimioluminiscencia (CLIA) y los radioinmunoensayos (RIA), que se describen en la tabla 2. La técnica ELISA es accesible a la mayoría de los laboratorios, sin embargo, tiene un límite de detección más bajo. Es por ello por lo que tiene una mayor tasa de falsos positivos y negativos. Las técnicas ICFL y CLIA permiten obtener el resultado en pocos minutos, correlacionan bien con ELISA, pero el coste por determinación es superior por lo que su utilidad podría estar en una situación de urgencia donde no fuera aceptable una demora en el resultado. El RIA necesita de un radioisótopo y un espacio especializado, aunque es una técnica muy sensible que detecta niveles más bajos de anticuerpos o fármacos. Los ensayos “*drug-tolerant*” son el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLISA) y el ensayo de desplazamiento de movilidad homogéneo (HMSA). Son técnicas muy caras que necesitan de un laboratorio especializado. La diferencia entre ambas sería la forma en medir los niveles de fármaco y AAF; mientras que HMSA utiliza un marcado por fluorescencia, ECLISA utiliza la emisión de fotones a través de un electrodo. El ensayo de actividad de anti-TNF en suero podría clasificarse como “*drug-tolerant*” y es el único que diferencia entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Esta técnica cuantifica la cantidad directa de anti-TNF en la muestra usando un gen informador. Las células expresan los

## GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA

### EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

receptores de TNF- $\alpha$  al cual se va a unir la cantidad presente en el suero del paciente y se cuantifica el nivel de interferencia. Esta técnica utiliza cultivos celulares por lo que necesitara unas instalaciones adecuadas y personal cualificado. Por último, más recientemente se han desarrollado técnicas cromatográficas, como la cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un espectrómetro de masas (HPLC- MS/MS). Este tipo de técnicas “*drug tolerant*” se han desarrollado en el ámbito de la investigación y requieren de infraestructuras y personal especializado.

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	VENTAJA	DESVENTAJA
ELISA	Ensayo de fase sólida: la placa se recubre con el antígeno diana al que se une el fármaco anti-TNF $\alpha$ o el AAF. El AAF de detección está unido a una enzima que provoca una reacción de color.	Menos costoso, fácilmente realizable por la mayoría de los laboratorios.	No detectan AAF en presencia de fármaco libre, ni discriminan entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Tienen un límite bajo de detección debido a sus múltiples pasos de lavado, por lo que tienen una mayor tasa de falsos positivos y negativos.
RIA	Ensayo de fase fluida: la unión y detección del AAF se produce en fase líquida. El anticuerpo detector está marcado con un radioisótopo emisor de fotones.	Más sensible ya que puede detectar concentraciones bajas.	No detectan AAF en presencia de fármaco libre, ni discriminan entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Necesitan de radioisótopos y laboratorios especiales con las instalaciones y el personal adecuados.

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	VENTAJA	DESVENTAJA
HMSA	<p>Ensayo de fase fluida: existe un paso previo de disociación de ácidos antes de la detección de AAF. Se añade el fármaco anti-TNF<math>\alpha</math> o el TNF<math>\alpha</math> marcado con fluorescencia a la muestra de suero para detectar los AAF o los niveles de fármaco anti-TNF<math>\alpha</math>, respectivamente. Los complejos formados se separan y cuantifican mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión de tamaño.</p>	<p>Detectan anticuerpos antifármacos en presencia de fármaco libre y son más sensibles a concentraciones bajas.</p>	<p>No distinguen entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Son más caros y necesitan de laboratorios especiales con las instalaciones y el personal adecuados.</p>
ECLISA	<p>Ensayo de fase fluida: paso de disociación de ácidos previo a la detección. El antígeno diana se captura mediante un AAF monoclonal unido a una micropartícula magnética. Esta se une entonces a un electrodo magnético. La detección se basa en un segundo AAF rutenilado que emite fotones al aplicar un voltaje a través del electrodo.</p>	<p>Detectan anticuerpos antifármacos en presencia de fármaco libre y son más sensibles a concentraciones bajas.</p>	<p>No distinguen entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Son más caros y necesitan de laboratorios especiales con las instalaciones y el personal adecuados.</p>

**GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA**  
EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	VENTAJA	DESVENTAJA
<b>Ensayo de actividad de anti-TNF<math>\alpha</math></b>	Se detecta directamente la actividad de TNF $\alpha$ en suero mediante un ensayo de gen informador. Las células expresan receptores de TNF $\alpha$ vinculados a este gen informador. El TNF $\alpha$ y el suero del paciente se añaden a la muestra para cuantificar la cantidad de interferencia de la unión del TNF $\alpha$ .	Distingue entre los AAF neutralizantes y no neutralizantes.	Necesidad de cultivo de células vivas. Es caro y necesita de laboratorios especiales con las instalaciones y el personal adecuados.
<b>ICFL</b>	Migración del fármaco o de los AAF a través de una membrana de nitrocelulosa que se deposita en un pocillo donde se une a un conjugado marcado por un cromóforo que genera una reacción colorimétrica.	Técnica rápida que permite obtener el resultado en unos minutos. Sencillo de implementar en los laboratorios clínicos.	No detectan AAF en presencia de fármaco libre, ni discriminan entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Precio superior a ELISA.
<b>CLIA</b>	El fármaco o los AAF se capturan mediante micropartículas magnéticas que después se cuantifica mediante unión al conjugado marcado con éster de acridinio.	Técnica rápida que permite obtener el resultado en unos minutos. Sencillo de implementar en los laboratorios clínicos.	No detectan AAF en presencia de fármaco libre, ni discriminan entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Precio superior a ELISA.

*Tabla 2. Resumen de las técnicas que se emplean para la medición de niveles de fármacos biológicos y AAF.*

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- Reinhold I, Blümel S, Schreiner J, Boyman O, Bögeholz J, Cheetham M, et al. Clinical Relevance of Anti-TNF Antibody Trough Levels and Anti-Drug Antibodies in Treating Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(1):38-47. doi: 10.1159/000511296.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-68.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.037.
- Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT,. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1037-53. doi: 10.1111/apt.14368.
- H Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42. doi: 10.1007/s40262-017-0627-0.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 ;35(4):302-310. doi: 10.1097/MOG.0000000000000536.
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-25. doi: 10.14309/ajg.0000000000001396.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.

- D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004.
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):341-53. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3.
- Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(2):145-54. doi: 10.1080/00365521.2020.1856405.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54. doi: 10.1136/gut.2009.183095.
- Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1118-24.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.026.
- Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.035.

- Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ. Infiximab Exposure-Response Relationship and Thresholds Associated With Endoscopic Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 ;17(9):1814-21.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.036.
- Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, et al. Induction infiximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1293-9. doi: 10.1111/apt.13631.
- Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infiximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):251-8.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.029.
- Hoseyni H, Xu Y, Zhou H. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Inflammatory Bowel Disease: An Answer to Optimized Treatment? *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):864-76. doi: 10.1002/jcph.1084.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infiximab trough levels may predict sustained response to infiximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(9):736-43. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019.
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 ;12(1):80-4.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.010.
- Yarur AJ, Jain A, Hauenstein SI, Quintero MA, Barkin JS, Deshpande AR, et al. Higher Adalimumab Levels Are Associated with Histologic and Endoscopic Remission in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):409-15. doi: 10.1097/MIB.0000000000000689.

- Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):3067-73. doi: 10.1007/s10620-018-5202-5.
- Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Almendros R, Barrio J, Llao J, et al. Correlation Between Anti-TNF Serum Levels and Endoscopic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):846-854. doi: 10.1007/s10620-018-5362-3.
- Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, Roblin X. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):542-56. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz162.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- European Medicines Agency. Entyvio (vedolizumab). [consultado 29/6/2021]. Disponible en:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
- Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(12):1437-44. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw092.
- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017; 66(5):839-51. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079
- Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56(11):1287-301. doi: 10.1007/s40262-017-0546-0.

- Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with ustekinumab, vedolizumab and tofacitinib in inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2021;10(6):1242. doi: 10.3390/jcm1006124
- Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul;42(2):188-202. doi: 10.1111/apt.13243
- Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernelle G, Tops S, et al. Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1937-46. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.040
- Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):837-48. doi: 10.1080/1744666X.2019.1630273
- Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview. *BMC Med*. 2019;17(1):89. doi: 10.1186/s12916-019-1323-8
- Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernardo T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):906-12. doi: 10.1111/apt.14548
- Verstockt B, Mertens E, Dreesen E, Outtier A, Noman M, Tops S, et al. Influence of Drug Exposure on Vedolizumab-Induced Endoscopic Remission in Anti-Tumour Necrosis Factor [TNF] Naïve and Anti-TNF Exposed IBD Patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(3):332-41. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz151.

- Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, et al. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1750-7. doi: 10.1016/j.cgh.2016.11.023
- Guidi L, Pugliese D, PaniciTonucci T, Bertani L, Costa F, Privitera G, et al. Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(9):1189-97. doi: 10.1177/2050640619873784
- Liefferinckx C, Minsart C, Cremer A, Amininejad L, Tafciu V, Quertinmont E, et al. Early vedolizumab trough levels at induction in inflammatory bowel disease patients with treatment failure during maintenance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):478-85. doi: 10.1097/MEG.0000000000001356
- Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compennolle G, Tops S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1937-46.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.040.
- Ungaro RC, Yarur A, Jossen J, Phan BL, Chefitz E, Sehgal P, et al. Higher Trough Vedolizumab Concentrations During Maintenance Therapy are Associated With Corticosteroid-Free Remission in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2019; 13(8): 963-9.
- Hanzel J, Dreesen E, Vermeire S, Löwenberg M, Hoentjen F, Bossuyt P, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Vedolizumab for Targeting Endoscopic Remission in Patients With Crohn Disease: Posthoc Analysis of the LOVE-CD Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2021:izab143. doi: 10.1093/ibd/izab143.
- European Medicines Agency. Stelara (ustekinumab). [consultado 29/9/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf)

- 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. doi: 10.1002/jcph.1582.
- Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak Concentrations of Ustekinumab After Intravenous Induction Therapy Identify Patients With Crohn's Disease Likely to Achieve Endoscopic and Biochemical Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):111-8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.033.
- Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154:1660-71.
- Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):224455 doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.059.
- Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1427-34 doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.032.
- Mitrev N, Leong RW. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):303-17. doi: 10.1080/14740338.2017.1269169.
- Willeman T, Jourdil JF, Gautier-Veyret E, Bonaz B, Stanke-Labesque F. A multiplex liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of seven therapeutic monoclonal antibodies: Application for adalimumab therapeutic drug monitoring in patients with Crohn's disease. *Anal Chim Acta*. 2019;1067:63-70. doi: 10.1016/j.aca.2019.03.033.

**GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA**  
EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.003.
- Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 ;15(10):1580-8.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.031.
- Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, Vaughn BP, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(8):976-981. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijj018.
- Davidov, Y, Ungar, B, & Bar-yoseph, H. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. 2017. 549-555.
- Yarur, AJ, Kanagala, V, Stein, DJ, Czul, F, Quintero, MA, Agrawal, D, Patel, A., Best, K., & Fox, C. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. 2017. 1-8.
- Feuerstein, JD, Nguyen, GC, Kupfer, S S, Falck-Ytter, Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. 2017. 827-834.

