



RETOS
REDES
RESULTADOS

BASES FISIOPATOLÓGICAS Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Belén Herreros Martínez

Hospital Marina Baixa. Villajoyosa.

 CONGRESO
NACIONAL
MADRID
18-21 OCTUBRE 2017

 sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA (EIIC)

- **INCREMENTO DE PREVALENCIA E INCIDENCIA** (Cohorte ECCO-EpiCom 2010)
CU: 8,2/100.000 hab./año
EC: 5,4/100.000 hab./año
- **INCIDENCIA TRIPLICADA EDAD PEDIÁTRICA**
- **DEBUT:** dos picos incidencia, jóvenes, edad laboral (15-34 años).
- **CAUSA DESCONOCIDA**
- **CURSO EVOLUTIVO CRÓNICO Y POCO PREDECIBLE**
- **ENFERMEDADES ASOCIADAS**
- **COMPLICACIONES**
Agudas: hemorragia, sepsis, perforación, peritonitis, obstrucción.
Crónicas: alteración desarrollo, malnutrición, neoplasias, incontinencia.
- **AFECTACIÓN CVRS** (*Inflammatory Bowel Disease questionnaire*)



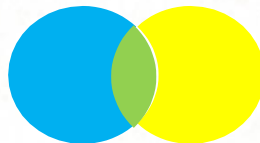
COLITIS ULCEROSA



- Localización en colon
- Afectación continua y simétrica
- Afectación rectal
- Endoscopia: edema, exudado, ulceraciones, friabilidad, pseudopólipos
- Histología:
 - Inflamación mucosa
 - Abscesos crípticos, depleción mucina y células caliciformes
 - Distorsión arquitectura

TIPOS de EIIC

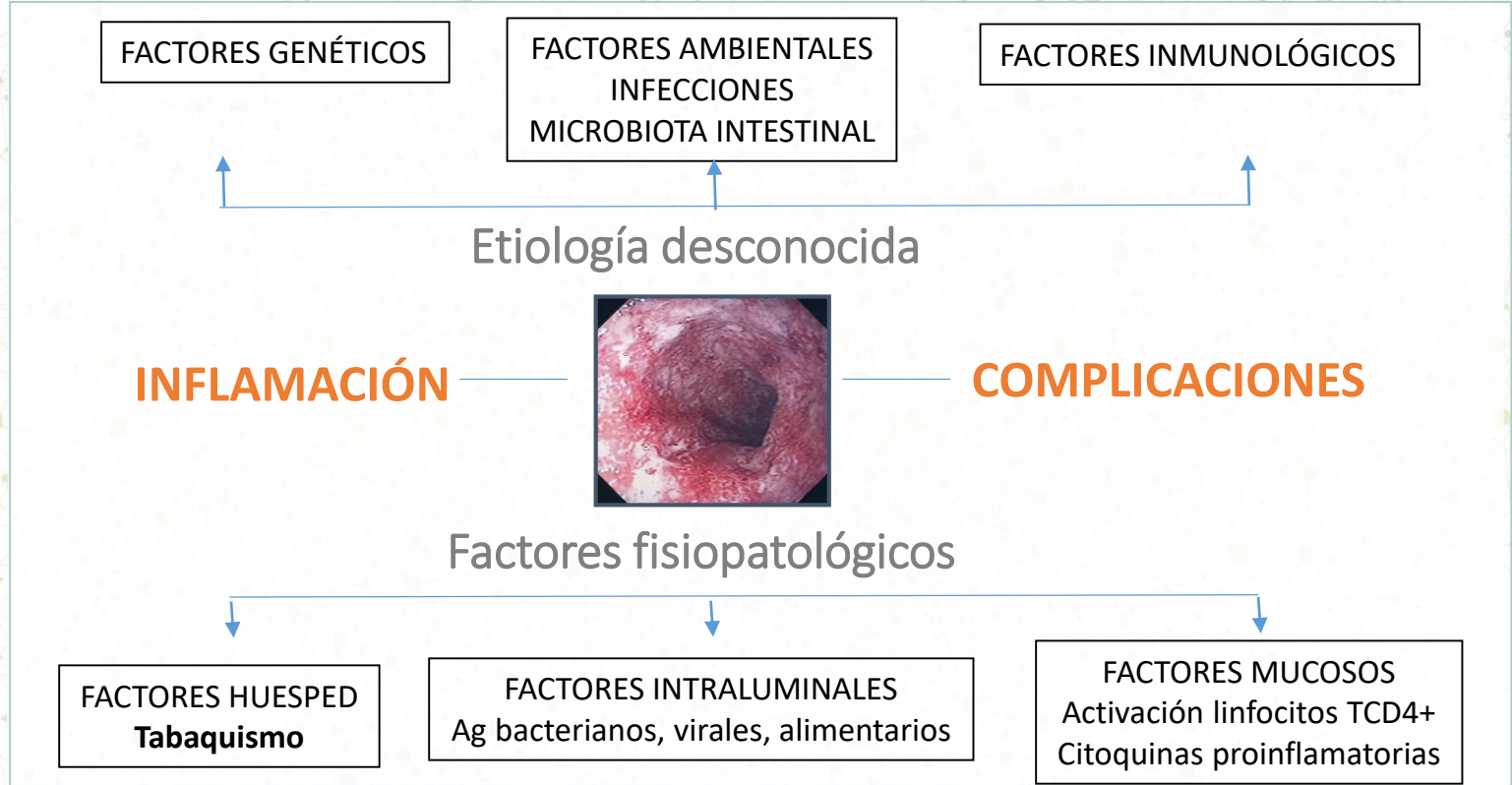
COLITIS INCLASIFICABLE (10-30%)



ENFERMEDAD DE CROHN



- Cualquier tramo tubo digestivo
- Afectación discontinua, asimétrica
- Afectación ileal frecuente
- Endoscopia: aftas, úlceras serpinginosas, aspecto empedrado, pseudopólipos
- Estenosis frecuente
- **Afectación perianal**
- Histología:
 - Inflamación transmural (fístulas, abscesos)
 - Granulomas, agregados linfoides, fibrosis
 - Arquitectura epitelial conservada





MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

- Artropatía periférica, espondilitis anquilopoyética, sacroileitis
- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, s. Sweet
- Estomatitis aftosa
- Hidroadenitis
- Colangitis esclerosante primaria
- Uveitis, episcleritis
- Anemia
- Alt. metabolismo óseo
- Enfermedad tromboembólica
- Amiloidosis
- Litiasis renal

ENFERMEDAD DE CROHN

A1 < 16 años
A2 17-40
A3 > 40

L1 leal
L2 Colónica 30%
L3 Ileocólica 45%
L4 Proximal

B1 Inflamatorio
B2 Estenosante
B3 Fistulizante
p Perianal 30%

**CDAI
HARVEY**

CLASIFICACIÓN MONTREAL

Edad

Localización

Comportamiento

COLITIS ULCEROSA

Proctitis/proctosigmoiditis (25-55%)
Colitis izquierda (44-48%)
Colitis extensa / pancolitis (9-17%)

INDICES GRAVEDAD

**TRUELOVE-WITTS
MAYO**



CURSO EVOLUTIVO EIIC

ENFERMEDAD DE CROHN

Brotes actividad/remisión

- Al diagnóstico: 30-50% patrón estenosante y/o fistulizante
- La mitad de los casos favorables al dx, presentarán complicaciones
- > 70% % inflamatorio evoluciona a estenosante y/o fistulizante
- 15% cambio localización

COLITIS ULCEROSA

Recidivante 70%
Crónica continua 25%
Aguda fulminante 5%

Recidiva 95% 10 años
Brote grave: 15%

CURSO EVOLUTIVO EIIC

ENFERMEDAD DE CROHN

COLITIS ULCEROSA

Brotos actividad/remisión

COMPLICACIONES

- **Agudas:** hemorragia, sepsis, perforación, peritonitis, obstrucción
- **Crónicas:** alteración desarrollo, malnutrición, incontinencia anal, neoplasias

**50% 5 años
80% 20 años**

CIRUGÍA

**< 25%
(5-10%)**

**Recidiva clínica 5 años: 50%
Recurrencia endoscópica 1 año: 73-93%**

**COMPLICACIONES
CIRUGÍA**

RETOS
REDES
RESULTADOS



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- MODIFICAR CURSO EVOLUTIVO/COMPLICACIONES
- MEJORAR CALIDAD VIDA (CVRS)

FASES:

- INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN
- MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

TIPOS DE REMISIÓN:

- CLÍNICA (RESPUESTA PARCIAL/COMPLETA)
- BIOLÓGICA
- ENDOSCÓPICA (CURACIÓN MUCOSA)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EIIC

Enfermedad Crohn



20-30%

CORTICODEPENDENCIA

20-30%

CORTICORRESISTENCIA



**IMMUNOMODULADORES
AZATIOPRINA / 6-MP
METOTREXATO**

Colitis ulcerosa



20-30%

40%



**IMMUNOMODULADORES
AZATIOPRINA / 6-MP
METOTREXATO**



TRATAMIENTO EIIC



CIRUGÍA



5-ASA
CORTICOIDES
INMUNOSUPRESORES



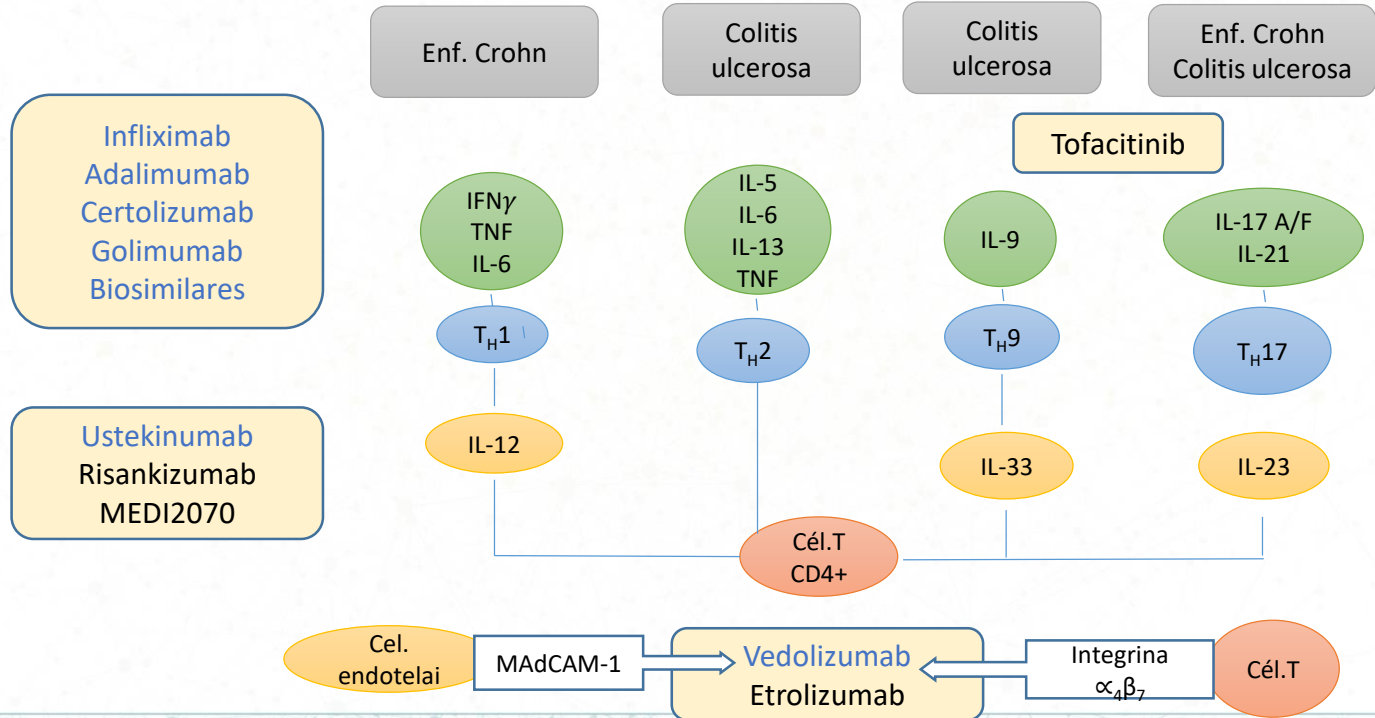
COMPLICACIONES



HOSPITALIZACIÓN

FÁRMACOS BIOLÓGICOS
(A partir de 1.999)

DIANAS TERAPÉUTICAS FÁRMACOS BIOLÓGICOS (MECANISMOS PROINFLAMATORIOS)



GRAVEDAD →

AMINOSALICILATOS

CORTICOIDES

INMUNOSUPRESORES

BIOLÓGICOS

**CRITERIOS
CLÍNICOS**

**CRITERIOS
BIOLÓGICOS**
Calprotectina fecal
PCR

**CRITERIOS
RADIOLÓGICOS**

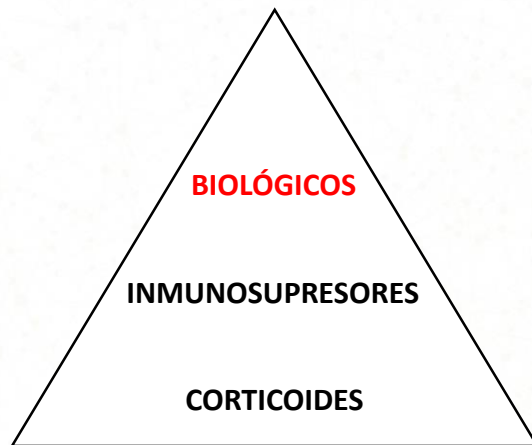
**CRITERIOS
ENDOSCÓPICOS**

**CRITERIOS
HISTOLÓGICOS**

Debut temprano
Tabaco
Patrón fistulizante
Enfermedad perianal



CONTROVERSIAS INDICACIÓN BIOLÓGICOS



TOP-DOWN



STEP UP / STEP UP ACELERADO

INDICACIÓN: enfermedad luminal, brote moderado/grave, respuesta inadecuada a corticosteroides y/o inmunosupresores; intolerancia o contraindicación.
Enfermedad fistulizante con respuesta inadecuada al tratamiento convencional (antibióticos, drenaje, inmunosupresores)

MANTENIMIENTO: Duración, seguridad a largo plazo.

Odds Ratio (95% CI)	ADA	ETA	IFX	CZP	GLM	ABA	TCZ	All Biologics ^
Total Adverse Events	1.03 (0.67- 1.54)	1.38 (0.80- 2.46)	1.55 (1.01- 2.35)	1.17 (0.71- 1.95)	1.24 (0.78- 1.98)	1.25 (0.72- 2.15)	1.31 (0.57- 3.01)	1.28 (1.09- 1.50)
Serious Adverse Events	0.96 (0.74- 1.27)	1.24 (0.93- 1.69)	1.15 (0.85- 1.57)	1.57 (1.06- 2.32)	1.05 (0.67- 1.69)	0.89 (0.61- 1.26)	0.77 (0.41- 1.45)	1.09 (0.97- 1.24)
Serious Infections	1.23 (0.65- 2.40)	1.29 (0.72- 2.45)	1.41 (0.75- 2.62)	4.75 (1.52- 18.5)	1.11 (0.45- 2.59)	0.97 (0.40- 2.31)	0.84 (0.20- 3.58)	1.37 (1.04- 1.82)
Withdrawals Due to Adverse Events	1.35 (0.82- 2.22)	1.30 (0.82- 2.17)	2.34 (1.40- 4.14)	1.32 (0.69- 2.69)	1.34 (0.63- 2.92)	1.17 (0.58- 2.41)	1.83 (0.64- 5.42)	1.47 (1.20- 1.86)
Congestive Heart Failure	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	0.69 (0.18- 2.69)
Lymphoma	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	0.53 (0.17- 1.66)
Tuberculosis Reactivation	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	4.68 (1.18- 18.60)

Seguridad fármacos biológicos: lista comprobación

Procesos	Actitud clínica	Indicación-contraindicación de anti-TNF	Comprobación	Procesos	Actitud clínica	Indicación-contraindicación de anti-TNF	Comprobación
Infección activa (1)	Fiebre, signos de alarma Cultivo y serologías apropiados	Contraindicación hasta resolución	☐	<u>Pneumocystis jirovecii</u>		Quimioprofilaxis con cotrimoxazol si triple inmunosupresión	☐
Absceso abdominal o perianal	Sospecha clínica Pruebas de imagen	Drenaje. Contraindicación hasta resolución	☐	Viajes a zonas endémicas	Fiebre amarilla (vacuna de virus vivos) <u>Strongyloides, eosinofilia, serología</u>	Vacuna contraindicada si inmunosupresión. No iniciar inmunosupresión hasta 3 semanas después de vacunación.	☐
Infección intestinal	Estudio coproparasitario con ausencia de infección por <u>Clostridium difficile</u>	Contraindicación hasta resolución	☐	Neoplasia previa	Historia clínica	Contraindicación relativa. Individualizar casos. Decisión multidisciplinar.	☐
Revisar calendario e indicación de vacunas (2)	Varicela: Antecedente o vacunación. Serología si antecedentes no conocidos	Vacunas con microorganismos vivos: ➢ Inicio de anti-TNF: contraindicación si no han transcurrido al menos 3 semanas. ➢ Bajo tratamiento anti-TNF: retirar el tratamiento al menos 3 meses antes de la vacunación	☐	Enf. neurológica <u>desmielinizante</u>	Historia clínica	No recomendable (consulta con neurología si es preciso)	☐
TBC (3)	Anamnesis adecuada <u>Rx tórax</u> <u>PPD-booster</u> , Test de interferón (IGRA) especialmente si inmunosupresión o vacunación BCG previa	➢ TBC latente: Quimioprofilaxis. Inicio anti-TNF no antes de 1 mes ➢ TBC activa: Tratamiento. Inicio anti-TNF tras curación o al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso ➢ Paciente en tratamiento anti-TNF Retestar periódicamente (anual).	☐	Insuficiencia cardíaca	Sospecha clínica	Contraindicación si moderada-grave (grado III-IV de la NYHA)	☐
VHB (4)	Investigar status de la infección: <u>HBsAg</u> , <u>HBeAg</u> , <u>HBsAc</u> . Si <u>HBsAg</u> (+) o <u>HBeAg</u> (+) determinar DNA-VHB	➢ <u>HBsAg</u> (+): Tratamiento antiviral (al menos desde 2 semanas antes de iniciar anti-TNF) ➢ <u>HBsAg</u> (-) y <u>HBeAg</u> (+): Monitorizar periódicamente DNA-VHB: Si se <u>positiviza</u> tratamiento antiviral	☐	Embarazo (5)	Interrogar. Test de embarazo si dudas	Individualizar	☐
VHC	Serología. Si VHC Ac(+), determinar RNA-VHC	No contraindicación. Seguimiento y monitorización de la función y biología hepática	☐	Lupus	Historia Clínica	No recomendable	☐
HIV	Determinación <u>IgG-VIH</u>	Contraindicación relativa	☐				
Herpes	Antecedentes de herpes oral o genital	No contraindica anti-TNF salvo <u>infección grave activa</u> . Antiviral oral si herpes <u>recidivante</u>	☐				

- (1) Incluyendo infección activa por varicela, virus de Epstein-Barr (VEB), herpes, gripe, infecciones por hongos y parásitos
- (2) Tabla IV.
- (3) Recomendaciones GETECCU¹⁴
- (4) VHB: Tratamiento antiviral. Lamivudina 100mg/día, en los casos que se estime un tratamiento corto (<1 año). El tratamiento debe comenzar una o dos semanas antes de iniciar el anti-TNF y mantenerse durante todo el tiempo que éste dure y hasta 12 meses después de su suspensión. Si se espera que el tratamiento con anti-TNF se prolongue más de un año, se recomienda entecavir o tenofovir a las dosis habituales durante el tiempo que dure el tratamiento anti-TNF y hasta 12 meses después de su retirada.
- Vacunación de la hepatitis B en todos los pacientes seronegativos. Se sugiere utilizar pauta rápida (0,1,2 meses) con doble dosis dado la alta tasa de fracaso a la vacunación en caso de estar con tratamiento anti-TNF²¹⁵. Comprobar niveles de HBsAc postvacunación y revacunación siguiendo la misma pauta con dosis doble si no se consiguen títulos de HBsAc >100 UI/ml tras la primera vacunación
- (5) Se recomienda que el recién nacido de madre expuesta a anti-TNF no reciba vacunas de virus vivos hasta los 6 meses de vida.

DOSIS INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO

- INFLIXIMAB 5 mg./ kg. peso IV: semana 0-2-6 / 8 semanas
- ADALIMUMAB 180/60 mg sc semana 0-2
40 mg sc cada 14 días
- GOLIMUMAB 200 mg sc / 100 mg semanas 0-2
100 mg sc cada 4 semanas (50 mg si peso < 80 kg)
- VEDOLIZUMAB 300 mg IV 0-8-6 semanas (opcional semana 10)
300 mg IV cada 8 semanas
- USTEKINUMAB: 6 mg/kg IV / 90 mg SC cada 8-12 semanas





VALORACIÓN RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

SINTOMAS CLÍNICOS: no son suficientes

PARÁMETROS BIOLÓGICOS:

- PCR: respuesta rápida
- Albúmina
- CALPROTECTINA HECES ($n < 50$): Recomendado

Buena correlación con actividad endoscópica e histológica
Su elevación en pacientes asintomáticos predice actividad endoscópica y riesgo de brote de actividad clínica



VALORACIÓN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

ENDOSCOPIA: no se realiza de rutina

- CU: Buena correlación entre índices clínicos, biológicos, endoscópicos
Remisión clínica se acompaña de remisión endoscópica en > 70%
Curación mucosa: disminuye riesgo recidiva y complicaciones (CCR)
- EC: Poca correlación entre gravedad clínica y actividad inflamatoria
(patrón estenosante)

RMN: correlación con actividad clínica y endoscópica, pero los cambios no son precoces. Útil para valorar componente inflamatorio de estenosis

LIMITACIONES EFICACIA TRATAMIENTO BIOLÓGICO

- Inmunosupresor concomitante (6 meses): aumentan eficacia
Colombel JF et al. SONIC posthoc analysis. ECCO 2017
- Cambio fenotipo: ante el desarrollo de estenosis fibrótica, suspender biológico y valorar dilatación endoscópica o cirugía
- No respondedores: 30%
- Pérdida de respuesta secundaria: 20-50% al año

13% paciente-año (IFX) *(Gisbert JP, Panés J. Am J Gastroenterol. 2009; 104 (3): 760-7)*

20,3% paciente-año (ADA) *(Billioud V, Sandborn WJ. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):674-84)*

PÉRDIDA RESPUESTA BIOLÓGICO: ESTRATEGIAS

- Evaluar actividad inflamatoria (calprotectina, endoscopia), confirmar adherencia
- INCREMENTAR DOSIS
- ACORTAR PERIODO
- CAMBIAR BIOLÓGICO: otro anti-TNF Gisbert JP et al. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 613–623
Metaanálisis n=46 (EC IFX a ADA n=32)
2ª biológico: 43% remisión clínica (63% mejoría), 45% fallo 2º y 30% fallo 1º
- CAMBIAR DIANA TERAPÉUTICA
- INTENSIFICACIÓN EMPÍRICA / **MONITORIZAR NIVELES PLASMÁTICOS**



APLICABILIDAD CLÍNICA NIVELES PLASMATICOS BIOLOGICOS

- Identificar no respondedores: permite cambio diana terapéutica.
- Confirmar pérdida respuesta secundaria: permite recuperar respuesta con pauta individualizada de intensificación.
- Identificar infradosificación con desarrollo de Ac: permite prevenir reacción infusional. En casos seleccionados puede superarse la respuesta inmunológica mediante intensificación.
- Identificar infradosificación: permite optimizar pauta en situaciones clínicas graves en las que se ha descrito la importancia de mantener niveles adecuados, para prevenir pérdida de respuesta (enfermedad perianal): INTENSIFICACIÓN PROACTIVA

(Davidov Y, J Crohns Colitis. 2017 May 1;11(5):549-555)





LINEAS FUTURAS

- **INTENSIFICAR INDUCCIÓN:** niveles bajos se asocian con riesgo de formación de Ac, en EC y CU *(Vermeire S et al. Gut 2007; 56: 1226-1231, Baert FJ et al. Gastroenterology 2014; 146: S242)*

- **INTENSIFICAR BROTE GRAVE CU (INDUCCIÓN)**

- Pérdida fecal infliximab *Brandse JF et al. Gastroenterology 2015; 149:350—355)*
- Disminuye riesgo colectomía *P. Hindryckx et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 617–630*
- Ensayo PREDICT CU (en curso): 5mg 0-2-6 / 5mg 0-1-3 / 10 mg 0-1 s

- **INTENSIFICACIÓN PROACTIVA MANTENIMIENTO:** cicatrización mucosa

Algoritmo intensificación

