

64

CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE FARMACIA HOSPITALARIA

SEVILLA 17/19 OCT 2019

## Utilidad de la farmacocinética clínica en el seguimiento multidisciplinar de paciente con enfermedad de crohn y niveles supraterapéuticos de adalimumab

Alañón Pardo MM<sup>1</sup>, Proy Vega B<sup>1</sup>, Roncero García-Escribano O<sup>2</sup>, Araque Arroyo P<sup>1</sup>, Nieto-Sandoval P<sup>1</sup>, Notario Dongil C<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo

Hospital General La Mancha-Centro

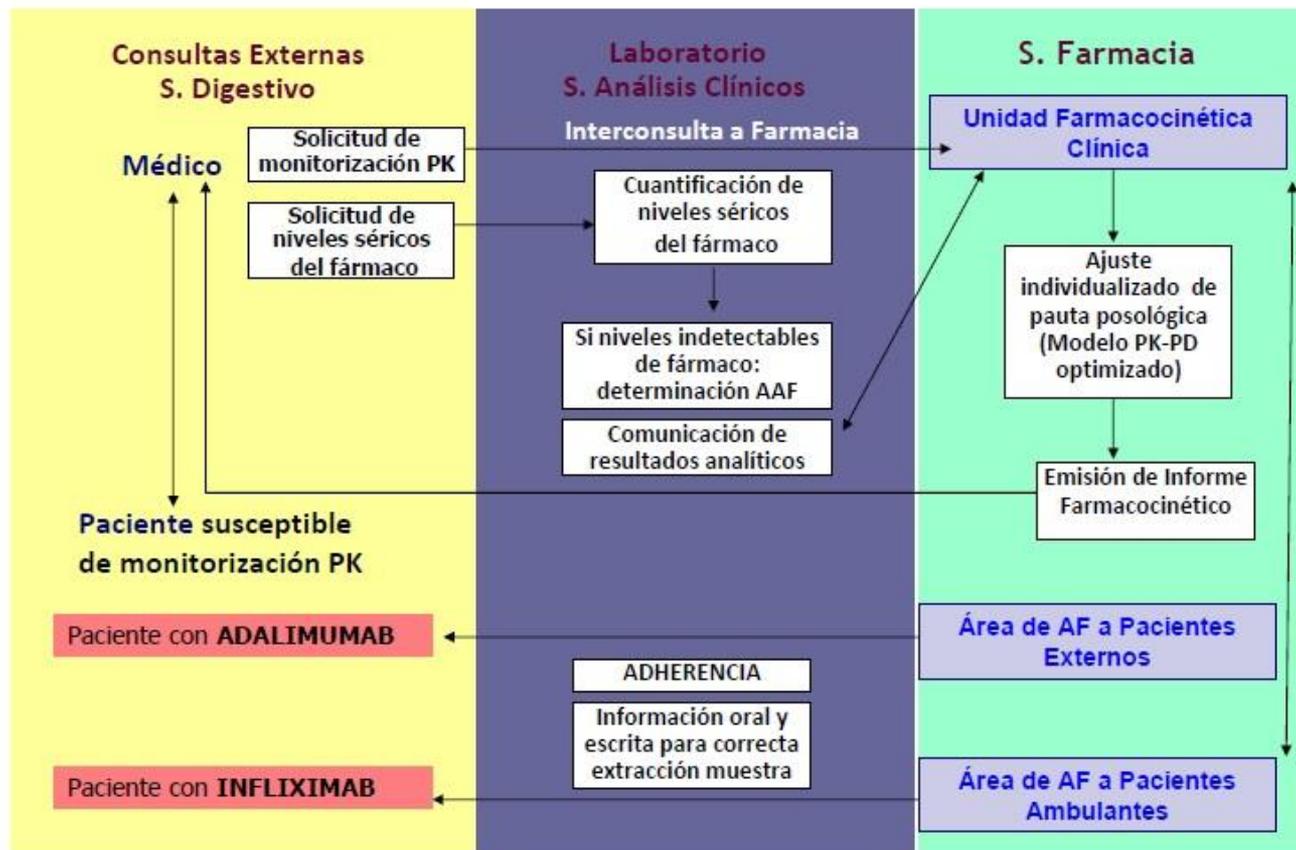
17 de Octubre de 2019



Gerencia  
de Atención  
Integrada  
Alcázar de San Juan

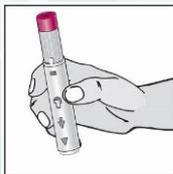
## Monitorización PK de terapias biológicas en HGLM: integración del farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinar de EI

Implementación:  
Enero 2019



- ♀ 49 años. Fumadora activa
- Peso/ Talla actual: 72,3 Kg/158 cm. IMC: 29 Kg/m<sup>2</sup>
- Diagnóstico (marzo 2015): **EC ileal estenosante**
- HFT:

## ADALIMUMAB



HFT: Historia Farmacoterapéutica

Fármaco	Vía	Motivo terapéutico	Posología	Fecha inicio / cambio	Fecha suspensión
Azatioprina	Oral	EC moderada -grave	100 mg/24 h	20/03/2015	21/09/2018
Salazopirina	Oral	EC	500 mg/8 h 500 mg/12 h	21/03/2016 19/09/2018	19/09/2018 Activo
Adalimumab	SC	EC moderada -grave refractaria a azatioprina y salicilatos	Terapia inducción: 160 mg semana 0, 80 mg semana 2	17/01/2017 31/01/2017	Activo
		Brote de EC secundario a estenosis ileal, el cual precisó colocación de prótesis en íleon distal.	Terapia mantenimiento: 40 mg cada 2 semanas	14/02/2017	
		Respuesta clínica (salida espontánea de prótesis ileal)	1ª Intensificación:* 40 mg semanal	06/10/2017	
		Manifestaciones extradigestivas †	1ª Des-intensificación:* 40 mg cada 2 semanas	31/01/2018	
			2ª Intensificación:* 40 mg semanal	21/09/2018	
Metotrexato	SC	Manifestaciones extradigestivas †	10 mg semanal 20 mg semanal	21/09/2018 21/12/2018	21/12/2018 Activo
Ácido fólico	Oral	Prevención de efectos secundarios de metotrexato	5 mg semanal	21/09/2018	Activo

\*(Des)intensificación según respuesta clínica (dosificación empírica, no basada en niveles séricos de fármaco)

† Manifestaciones extradigestivas: artralgias y parestesias en miembros inferiores.

# Monitorización PK de Adalimumab (40 mg semanal)

Interconsulta electrónica al S Farmacia:

- **Motivo interconsulta** (21/12/2018):
  - Remisión clínica con respecto a **síntomas intestinales**
  - **Aftas orales recurrentes** y manifestaciones extradigestivas (**artralgias** y **parestesias en miembros inferiores**).
  - *Índice de Harvey-Bradhsaw* = 3 puntos
- **Seguimiento por Reumatología** (16/01/2019):
  - **Exploraciones complementarias** descartaron enfermedad reumatológica concomitante.
  - Tratamiento sintomático de parestesias: **pregabalina 75 mg/24 h**

The screenshot shows a web interface for 'HOSPITAL DE ALCAZAR'. The top part displays a table of patients with columns for 'Apellidos y Nombre', 'Proceso', 'Descripción', 'Prioridad', 'Recurso', 'Departamento', 'Estado', 'Fecha Creación', 'Diagnóstico de sospecha', and 'Solución'. Below this, a 'Petición de INTERCONSULTA' form is visible, titled 'Petición de INTERCONSULTA' with the 'sescam' logo. The form contains the following data:

Paciente			
Sexo	Mujer	NSS	
NHC		Edad	50 Años
CIP		Fecha Ingreso	
Prioridad	Normal	Ambito	Consulta
Dirección			
Teléfonos			
Medico Peticionario			
Servicio Peticionario	APARATO DIGESTIVO		
Recurso			
Fecha Creación	21/12/2018 11:29		
Interconsulta Farmacia-Farmacocinética Biológicos	Cita:		
Fármaco solicitado	adalimumab		
Inmunomodulador concomitante	SI		
Diagnóstico	crohn mtx 20 mgrs.		
Fecha última dosis			
Fecha extracción muestra	1/02/2018		
Motivo Petición	Fracaso respuesta secundaria		
Peso (kg)	72.300		
Talla (cm)	158		
Observaciones			

# Consulta de atención farmacéutica y dispensación a **Pacientes Externos:**

## ADALIMUMAB

### Adherencia



### 1.- Registro electrónico de dispensación: "Medication Possession Ratio" $MPR \geq 80\%$

### 2.- Cuestionario de Morisky-Green:

Preguntas	Respuestas
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?	No
2. ¿Toma los medicamentos a la hora indicada?	Sí
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	No
4. Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?	No

Para considerar buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no)

## Información oral y escrita al paciente: Instrucciones para extracción muestra



Gerencia  
de Atención  
Integrada  
Alcázar de San Juan



### SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE ADALIMUMAB (HUMIRA®)

#### NIVELES PLASMÁTICOS DE ADALIMUMAB: ¿CÓMO Y POR QUÉ EXTRAERLOS?

- Las concentraciones del fármaco Adalimumab (Humira®) en sangre (niveles plasmáticos) son proporcionales a las concentraciones en su lugar de acción y por tanto se relacionan con su efecto terapéutico. Los valores "adecuados" corresponderían a concentraciones con elevada probabilidad de conseguir la máxima efectividad terapéutica con la mínima toxicidad asociada.
- El Servicio de Farmacia del Hospital General Mancha-Centro (Alcázar de San Juan), junto con el médico quien le ha prescrito este medicamento, consideramos necesario determinar las concentraciones del fármaco en sangre para obtener el máximo beneficio con el tratamiento que está recibiendo con adalimumab. Para ello, deberá acudir al hospital con el volante que le entregamos para realizarse una analítica de sangre, el mismo día que tenga que administrarse la inyección.
- Si existe pérdida de respuesta durante el tratamiento, es posible que también se analicen las concentraciones de anticuerpos en la misma muestra de sangre. Algunos pacientes en tratamiento con Adalimumab desarrollan anticuerpos frente al fármaco, disminuyendo sus concentraciones en sangre y, por tanto, la respuesta terapéutica.
- Con los resultados obtenidos, su médico le modificará el tratamiento si fuera necesario.

#### RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA EXTRACCIÓN:

- La extracción debe realizarse el mismo día de la administración de Adalimumab **ANTES DE INYECTARSELO**, o como máximo, 24 h antes.
- En caso de ser necesaria una modificación sobre la posología, su médico de este hospital se pondrá en contacto con usted.

• **Analítica** 01/02/2019 (día 0):

**Hemoglobina:** 14,9 g/dL [12 - 16], **leucocitos:**  $6,6 \times 10^3/\mu\text{L}$  [4,5 -11], **VSG:** 12 mm/h [1 – 21],  
**albúmina:** 4,6 g/dL [3,5 – 5], **PCR:** 0,1 mg/dL [0 – 0,5], **CPF**<30  $\mu\text{g/g}$  [0 – 50].

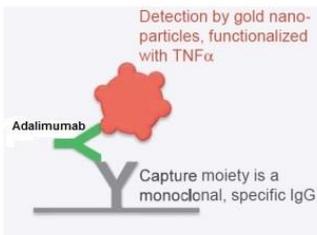
**Cvalle Adalimumab:** **38  $\mu\text{g/mL}$**  [ 5 -12 ]

**Ac anti-ADA:** No procede (“*drug sensitive*”)

**Cmin predicha poblacional:**  
15,9  $\mu\text{g/mL}$

### Inmunocromatografía de flujo lateral

Matrix: serum  
Dilution: 1:20  
 $V_{app}$ : 70  $\mu\text{L}$   
Time<sub>inc</sub>: 15 min



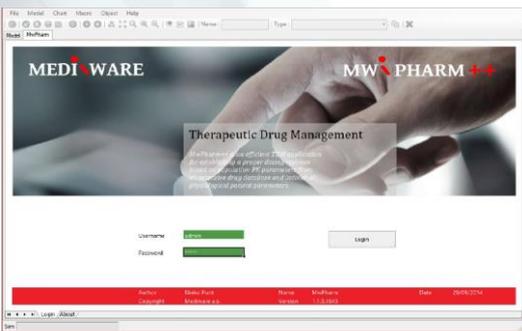
#### Quantum Blue®

Prueba rápida cuantitativa en formato monotest para medir los niveles de fármacos biológicos.



15 min





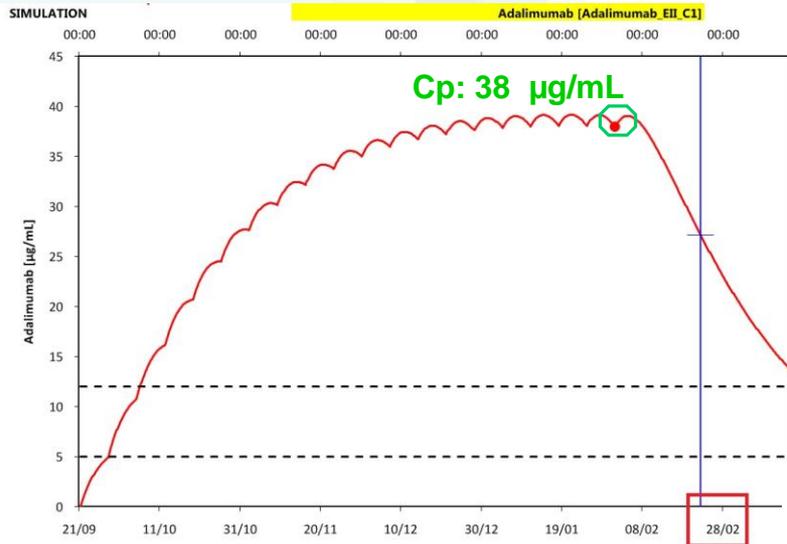
## Modelo PopPK

### MONOCOMPARTIMENTAL

- $K_a = 0,15 \text{ días}^{-1}$
- $V_d = 4,07 \text{ L}$
- **A y E primer orden**

$$CL/F \text{ (L/h)} = 0,017 \text{ L/h} \cdot \left( \frac{\text{CPF (mcg/g)}}{273 \text{ mcg/g}} \right)^{0,06} \cdot \left( \frac{\text{IMC (Kg/m}^2\text{)}}{24 \text{ Kg/m}^2} \right)^{0,97} \cdot (4,8)^{\text{(AAA)}}$$

AAA = 1 si anti-ADA  
AAA = 0 si no anti-ADA



<input checked="" type="checkbox"/>	Conc	27.14 µg/mL
<input type="checkbox"/>	Cfree	27.14 µg/mL
<input type="checkbox"/>	Effect	n.a.
<input type="checkbox"/>	AUC	17715.44 µg/mL.h
<input type="checkbox"/>	AUCC	113237.35 µg/mL.h
<input type="checkbox"/>	Dose	1

### Informe farmacocinético + Gráfica simulada con ajuste bayesiano:

#### Interpretación del Nivel Anti-TNF / Recomendaciones:

Concentración valle de adalimumab ( $C_{min} = 38 \text{ mcg/ml}$ ) supera ampliamente el intervalo terapéutico recomendado (5 - 12 mcg/ml).

Se confirma telefónicamente con la paciente la correcta extracción de la muestra.

Se repite análisis de la muestra, realizando una 2ª dilución para descartar efecto matriz de la técnica analítica, confirmándose de nuevo el resultado obtenido.

Actualmente, la paciente presenta parestesias, aftas orales recurrentes y dolores musculoesqueléticos, sugiriendo posibles efectos secundarios según la ficha técnica de adalimumab.

Es por esto, se recomienda espaciar el tratamiento a: **Adalimumab 40 mg/sc/3 semanas** y repetir monitorización el día 22/02 (antes siguiente dosis) para confirmar correcta eliminación del fármaco. Si Cvalle fuera superior a 12 mcg/ml, no administrar dosis y se valorará nueva pauta de tratamiento.

#### Bibliografía:

-Sánchez Hernández JG y col. "Influencia del índice de masa corporal en la dosificación de adalimumab en EII". 63 Congreso Nacional de la SEFH. 2018

-Berends SE y col. "Explaining interpatient variability in adalimumab pharmacokinetics in patients with Crohn's Disease". Ther Drug Monit 2018; 40: 202 - 2011

**Contenido de Notas****Monitorización PK-PD de Adalimumab 22/03/2019:**

Con los datos disponibles:

- **Fecha de inicio:** 17/01/2017
- **Pauta posológica actual:** 40 mg / 7 días
- **Peso actual:** 72 Kg (peso habitual: 62 Kg)
- **Talla:** 158 cm
- **Fecha última dosis:** 01/02/2019
- **Fecha extracción muestra:** 22/03/2019
- **Nivel ADALIMUMAB:** 10,9 mcg/ml
- **Anticuerpos:** No procede
- **Otros fármacos inmunomoduladores:** Metotrexato 20 mg/semanal

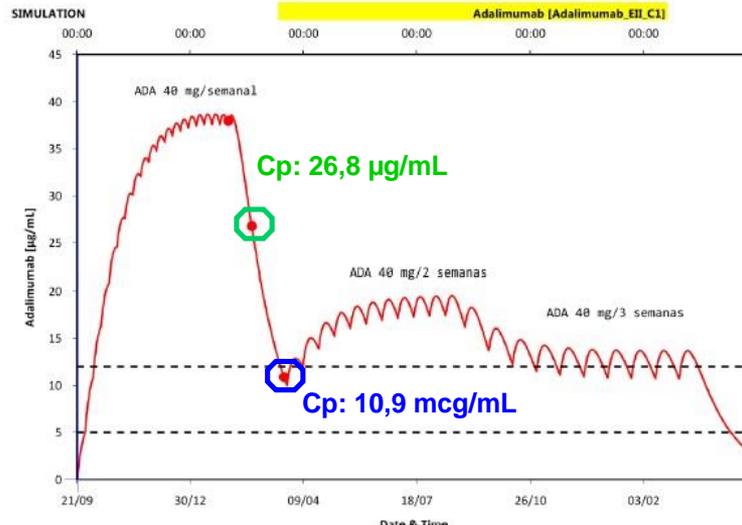
**Interpretación del Nivel Anti-TNF / Recomendaciones:**

Concentración sérica de adalimumab (10,9 mcg/ml) se encuentra dentro del intervalo terapéutico (5 - 12 mcg/ml), confirmándose la correcta eliminación del fármaco.

Tras estimar los parámetros farmacocinéticos individuales de la paciente y la velocidad de eliminación del fármaco con las determinaciones séricas de adalimumab de los días 01/02 (38 mcg/ml), 22/02 (26,8 mcg/ml) y 22/03 (10,9 mcg/ml), valorad modificar pauta posológica: **adalimumab 40 mg / 14 días** (C<sub>min</sub> estimada aprox: 15-16 mcg/ml), o bien, **adalimumab 40 mg / 21 días** (C<sub>min</sub> estimada aprox 9-10 mcg/ml) en función de la evolución clínica, y repetir nuevo control en 8 - 12 semanas.

Unidad de Farmacocinética Clínica - Servicio de Farmacia  
Extensión 80465 / 80595

Fecha extracción muestra	Cp (µg/mL)	Cl (L/h)	Kel (días <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (días)
01/02/2019 (día 0)	38,0	0,0061	0,031	22,1
22/02/2019 (día +21)	26,8	0,0062	0,032	21,8
22/03/2019 (día +50)	10,9	0,0067	0,037	18,7



## Grado de imputabilidad de las RA: Algoritmo de Naranjo y Col.

Las RA (aftas orales, artralgias y parestesias) fueron clasificadas como “probables”

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Existen evidencias en la literatura que respalden la RA observada?	Sí	+1
¿La RA apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	Sí	+2
¿Mejoró la RA al suspender el fármaco o administrar un antagonista específico?	Sí	+1
¿La RA reapareció cuando se volvió a administrar el fármaco?	NC	0
¿Hay otras causas (distintas a la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	No	+2
¿La RA ocurrió después de administrar placebo?	NC	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre en una concentración cuya toxicidad es conocida?	Sí	+1
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	Sí	+1
¿Había sufrido la paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	No	0
¿Se confirmó la RA mediante pruebas objetivas?	No	0
<b>Puntuación final</b>		<b>8</b>
Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: la reacción adversa (RA) es definitiva (>9), probable: 5 – 8; posible: 1- 4; dudosa: 0; NC: No conocida		



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Notificación al  
Sistema Español  
de Farmacovigilancia**

## Discusión y aportación farmacéutica:

El **farmacéutico clínico** integrado en el **equipo multidisciplinar** aporta valor en el **seguimiento farmacocinético de terapias biológicas**:

*Adherencia, información al paciente, notificación de RA, interpretación de niveles, individualización posológica...*

En esta paciente, la monitorización PK/PD de adalimumab tuvo **doble finalidad**:

**TDM  
PROactiva**

*Control terapia de  
mantenimiento*

**TDM  
REactiva**

*Valoración objetiva  
de RA*

La **intensificación empírica** por respuesta clínica puede inducir niveles supratrapéuticos de adalimumab y aumentar el riesgo de RA, incluyendo **manifestaciones neurológicas**.

*¡Gracias!*