

# USTEKINUMAB INTRAVENOSO DE MANTENIMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN TRAS FALLO PRIMARIO A INFLIXIMAB EN PACIENTE CON RIESGO NUTRICIONAL

Dra. Sheila Martínez Iturriaga / Dra. Bianca Tirapu Nicolas

Servicio de Farmacia. Hospital Garcia Orcoyen (Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea). Estella (Navarra)

## RESUMEN

Para tratar la enfermedad de Crohn se usan anticuerpos monoclonales (anti-TNF) como adalimumab e infliximab indicados en pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. Como alternativa, tras fracaso o intolerancia se comercializa después vedolizumab y ustekinumab.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente las interleucinas IL12 – 23. Ha demostrado eficacia en términos de respuesta clínica y de remisión. Según ficha técnica (FT), la dosis intravenosa única está basada en el peso corporal del paciente y continua con dosis subcutánea de 90 mg a las 8 semanas de la administración iv, después la administración será de 12 semanas. Las pautas de administración pueden verse modificadas dependiendo de la respuesta del paciente. La experiencia clínica con ustekinumab (UST) demuestra que un número de pacientes no responden o lo hacen de forma incompleta, lo que ha sugerido aumentar los niveles de UST para mejorar las respuestas clínicas<sup>4</sup>. También hay datos publicados con rescates intravenosos (reinducción) e incluso con el empleo de la dosis intravenosa como mantenimiento podría aumentar la biodisponibilidad del fármaco evitando fallo primario o secundario.

Se presenta el caso de un paciente en el que tras fracaso primario a infliximab se realiza cambio a ustekinumab con buena respuesta (reducción 73% en valores de PCR) y en el que se valora el mantenimiento con ustekinumab intravenoso off label debido a su escaso pániculo adiposo.

## PALABRA CLAVE

Enfermedad de Crohn, Ustekinumab, mantenimiento

## ABSTRACT

To treat Crohn's disease, monoclonal antibodies (anti-TNF) such as adalimumab and infliximab are used, indicated in patients who do not respond adequately to conventional treatments. As an alternative, after failure or intolerance, vedolizumab and ustekinumab are then marketed.

Ustekinumab is a monoclonal antibody directed against the interleucins IL12-23. It has demonstrated efficacy in terms of clinical response and remission. According to the technical data sheet (FT), the single intravenous dose is based on the patient's body weight and continues with a subcutaneous dose of 90 mg 8 weeks after iv administration, after which the administration will be 12 weeks. Administration guidelines may be modified depending on the patient's response. Clinical experience with ustekinumab (UST) shows that a number of patients do not respond or respond incompletely, which has suggested increasing UST levels to improve clinical responses<sup>4</sup>. There are also published data with intravenous rescues (reinduction) and even with the use of the intravenous dose as maintenance, it could increase the bioavailability of the drug avoiding primary or secondary failure.

We present the case of a patient in whom, after primary failure to infliximab, a change to ustekinumab was made with a good response (73% reduction in CRP values) and in whom maintenance with intravenous off-label ustekinumab was evaluated due to its scarce panniculus adipose.

## KEY WORDS

Crohn's disease, Ustekinumab, maintenance

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica con afectación en cualquier parte del tracto gastrointestinal, que cursa con brotes de actividad con sintomatología digestiva, acompañada de fases de remisión. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, urgencia defecatoria, fistulas, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal. El tratamiento actual incluye medicamentos antiinflamatorios, corticoides e inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. Desde hace años se usan anticuerpos monoclonales (anti-TNF) como adalimumab e infliximab indicados en pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. En 2014 se comercializa vedolizumab, y en 2017 ustekinumab para pacientes que no tienen buena respuesta o son intolerantes a anti-TNF<sup>1</sup>.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40, que forma parte de las interleucinas IL12 – 23. Ha demostrado eficacia en términos de respuesta clínica y de remisión, tanto en inducción (intravenoso) como en mantenimiento (subcutáneo)<sup>2</sup>. Según ficha técnica (FT), la dosis intravenosa única está basada en el peso corporal del paciente y continua con dosis subcutánea de 90 mg a las 8 semanas de la administración iv, después la administración será de 12 semanas. También se recoge en FT que los pacientes que 8 semanas después de la 1ª dosis subcutánea no responden al tratamiento, podrán recibir otra dosis en ese momento y se valorará la continuación del tratamiento en régimen de 8 o 12 semanas, según criterio clínico. Las pautas de administración pueden verse modificadas dependiendo de la respuesta del paciente<sup>1,3</sup>.

Sin embargo, la experiencia clínica con ustekinumab (UST) demuestra que un número de pacientes no responden lo que ha sugerido aumentar los niveles de UST para mejorar las respuestas clínicas<sup>4</sup>. También hay datos publicados con rescates intravenosos (reinducción) e incluso con el empleo de la dosis intravenosa como mantenimiento podría aumentar la biodisponibilidad del fármaco evitando fallo primario o secundario<sup>5</sup>. Además, existen casos de pacientes en los que el manejo de la enferme-

dad inflamatoria intestinal puede verse perjudicada por un estado nutricional comprometido<sup>6,7</sup>. La desnutrición en enfermedades inflamatorias intestinales crónicas es un factor predisponente a sufrir síndromes de realimentación cuando las condiciones del paciente debido a la sintomatología digestiva se ven muy afectadas<sup>8</sup>. Se trata por tanto de una patología con abordaje complejo que implica la intervención de diferentes áreas clínicas.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 27 años, natural de Pakistán, diagnosticado de Enfermedad de Crohn ileocolónico con afectación superior en octubre de 2019 y en seguimiento y tratamiento por el Servicio de Digestivo desde esa fecha, que ingresa en la Unidad de Medicina Interna de este hospital en septiembre de 2020 con un cuadro de claro empeoramiento intestinal (diarreas, vómitos y dolor abdominal) y fiebre de 38°C, acompañado de una importante pérdida de masa ponderal (43% sobre el peso inicial referido).

Al ingreso presenta un cuadro de desnutrición severa con edemas, índice de masa corporal (IMC) < 12 kg/m<sup>2</sup>. Se inicia nutrición parenteral total progresiva, combinada con dieta líquida y suplementación oral hipercalórica e hiperproteica (de 1200 a 1600 kcal totales). Se mantiene durante 10 días y el paciente comienza con cuadro neurológico (mareo, inestabilidad postural), hipotensión y taquicardia, acompañado de 7 deposiciones líquidas con episodios de vómitos y alteraciones en el balance hidroelectrolítico (hipofosfatemia e hipokalemia). Se diagnostica de Síndrome de realimentación que requiere intervención nutricional y monitorización del balance hidroelectrolítico con ingreso en UCI. Recibe el alta, tras 41 días de ingreso hospitalario en las unidades de medicina interna, UCI y domiciliaria.

Es recibido de nuevo en consulta de Digestivo al mes del alta y refiere encontrarse muy bien, tolerando la dieta y sin dolor abdominal. Ha ganado masa muscular y peso. Alcanza los 60 kg con un IMC de 19 kg/m<sup>2</sup>. No manifiesta síntomas digestivos (náuseas y vómitos) ni manifestaciones extraintestinales (PCR:12.5 mg/dl, calprotectina fecal 4797 mg/kg).

## Notas Clínicas

Se reevalúa el tratamiento para su EC. Se inició con infliximab a dosis de 5 mg/kg en la pauta habitual (semana 0, 2, 6) y mantenimiento cada 8 semanas. Recibió la primera dosis en España en noviembre de 2019 y a partir de entonces, se traslada a su país donde según informes aportados por el paciente ha sido tratado con corticoides orales e infliximab con evolución favorable (segunda dosis en febrero y tercera en abril 2020). A partir de la pandemia por la COVID el paciente refiere no haber podido acceder a la atención hospitalaria en su país y acude en septiembre de 2020 a España donde es ingresado con la clínica descrita. Tras la resolución del síndrome de realimentación, y la presencia de actividad inflamatoria intestinal, se inicia con Ustekinumab intravenoso. Se decide mantenimiento con ustekinumab intravenoso a dosis de 130 mg, dado el escaso panículo adiposo del paciente y riesgo de absorción subcutánea errática por lo que se solicita el uso off label al Servicio de Farmacia.

### DISCUSIÓN

La pérdida de respuesta secundaria a los tratamientos biológicos suele suceder en un número elevado de pacientes que realizan tratamiento con anti-TNF y también se ha observado con ustekinumab. La pauta de rescate inicial suele consistir en intensificar el tratamiento acortando el intervalo o aumentando la

dosis de mantenimiento. En el caso concreto de ustekinumab, los pacientes que iniciaron tratamiento antes de aprobarse la indicación para enfermedad de Crohn realizaron una inducción subcutánea sin pauta definida y mantenimiento con 90 mg cada 8 semanas. Tras la pérdida de respuesta secundaria de estos pacientes se podría plantear el rescate mediante una reinducción intravenosa ajustada por peso<sup>5</sup>. Pérez Valle et al propusieron pautas de rescate en pérdida de respuesta con pauta subcutánea por la administración de mantenimiento intravenoso cada 8 semanas, observándose disminución en la PCR en el 100% de los casos y de la calprotectina fecal (CPF) en el 83%. En nuestro caso, la PCR en el ingreso (agudización del cuadro) es de 45,37 mg/dl y se reduce a 31,8 mg/dl tras la administración de la primera dosis de Ustekinumab IV, consiguiendo una reducción del 73% el valor de la PCR. Sin embargo, se muestra un aumento en la calprotectina fecal que va de 2366 mg/kg a 4797 mg/kg. Según criterio clínico, dadas las características del paciente (riesgo de desnutrición y escaso panículo adiposo) y la posible absorción errática por vía sc, fundamentándonos en la experiencia clínica publicada del uso de UST iv en mantenimiento y el aparente aumento de la biodisponibilidad del fármaco, se aprueba el uso off label y se programa tratamiento intravenoso de mantenimiento con UST cada 8 semanas.

# Notas Clínicas

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid: AEMPS; 2017. (citado el 15 de Nov 2020). Informe de posicionamiento terapéutico de ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ustekinumab-Stelara-E-Crohn.pdf?x42633>
2. Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40(10).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid: AEMPS; 2017. (citado el 15 de Nov 2020). Ficha técnica de Stelara®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/08494001/08494001\\_p.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/08494001/08494001_p.pdf)
4. Pérez Valle I, Varela Trastoy P, Mancebo Mata A. Preliminary experience in maintenance treatment with intravenous ustekinumab as a rescue for loss of response to subcutaneous doses. *Rev Esp Enferm Dig* (internet). 2020 (citado el 30 Dic 2020); Disponible en: [https://online.reed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI\\_7230.pdf](https://online.reed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_7230.pdf)
5. Vázquez Morón JM, Rodríguez Moncada R, Pallarés Manrique H. Intravenous ustekinumab reinduction as a Crohn's disease rescue strategy following a secondary non- response. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(9):721.
6. Hernando A; Bretón I; Marín-Jimenez Ignacio; Menchén, Luis. Refeeding Syndrome in a Patient With Crohn's Disease, *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008; 42.
7. Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding syndrome following exclusive enteral nutritional treatment in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(3):364-6.
8. M.T. Fernández López,, M.J. López Oterob, P. Álvarez Vázquez, J. Arias Delgadob y J.J. Varela Correab. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp*. 2009;33(4):183-19.