



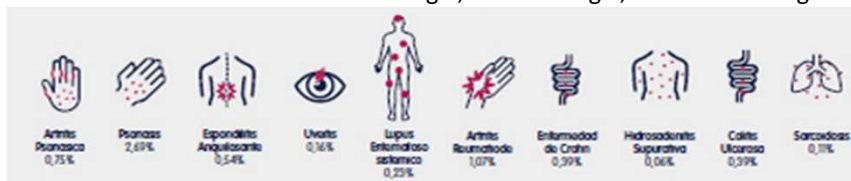
APLICABILIDAD DE LA MONITORIZACION FARMACOCINETICA DE NIVELES PLASMATICOS DE FARMACOS BIOLOGICOS ANTI TNF α

Dr. Antonio Boix Montañés
 Dept. Farmàcia i Tecnologia farmacèutica i Físico-Química
 Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica

1

Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas (IMIDs)

Areas: Dermatologia, Reumatologia, Gastroenterologia



Incidencia $2.5 \cdot 10^6$ casos (6,4% ESP)

FUNDACIÓ HOSPITAL DE l'Esperit Sant

Hospital de l'Esperit Sant

Comarcal 150 camas, 2^o nivell
 Población asignada 220.000 hab.
 Regió Sanitària de Barcelona
 Area: Barcelonès Nord i Baix Maresme
 Universo 450 pac. actius

2

Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas (IMIDs)

Fármacos modificadores de la enfermedad: Químicos, Sintéticos, Biológicos

“Los FAME biológicos y los inhibidores de las janus-quinasas (JAK), que actúan bloqueando la expresión de citoquinas proinflamatorias, han supuesto una revolución en el manejo y control de los brotes en las últimas décadas.”

SanchezPiedra. Ann Rheum Dis., 79 (2020), pp. 988-990

3

Citoquinas proinflamatorias

Factor de necrosis tumoral alfa (**TNF- α**) glucopeptídico 185 Aa

Unión a dos receptores celulares diferentes: TNFR1 y TNFR2 que se localizan en neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos y en forma soluble en el suero y en el líquido sinovial.

IL-1:	macrófagos, y células epiteliales.	Actúa junto con el TNF en la inmunidad innata y la inflamación
IL-6:	macrófagos	Estimula el crecimiento y dif. de linfocitos T y linfocitos B
IL-12:	células B y macrófagos	Producción de GM-CSF.
IL-17:	linfocitos	Síntesis de GM-CSF y G-CSF.
IL-23:	macrófagos y células dendríticas	Mantenimiento de los linfocitos T productores de IL-17.

Anticuerpos monoclonales inhibidores

Vd	5L
$t_{1/2}$	10 a 25 días
PM	150.000 uma

4

HIDRADENITIS SUPURATIVA

Enfermedad inmunomediada

Nódulos crónicos en la profundidad de la dermis -> abscesos o fistulas. Supurantes.
Habitualmente zonas flexurales y zona perianal.

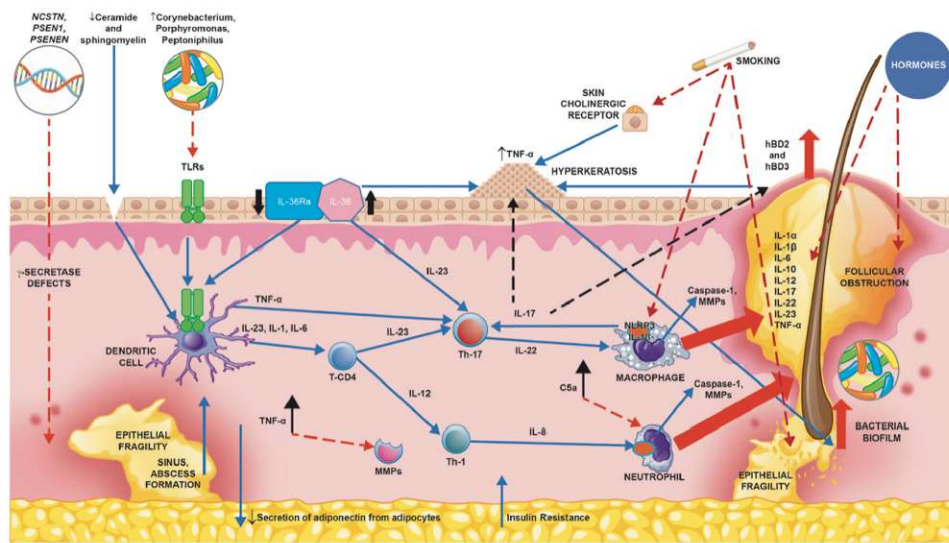
Dolor, disconfort, retraimiento, ↓DLQI



5

HIDRADENITIS SUPURATIVA. Patogénesis

1. Hiperkeratosis folicular
2. Ruptura->Inflamación dermis
3. ↑↑Citokinas inflamatorias

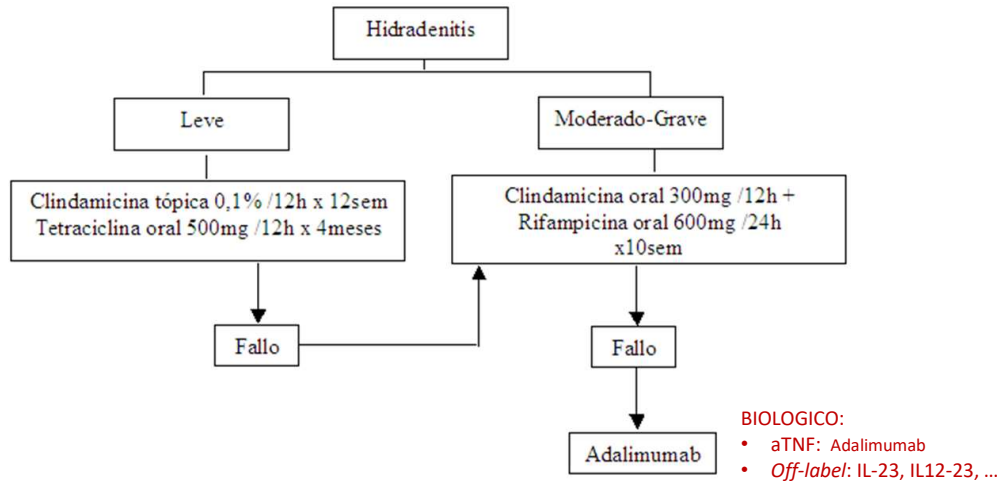


Goldburg, Strober, and Payette

J AM ACAD DERMATOL
MAY 2020

6

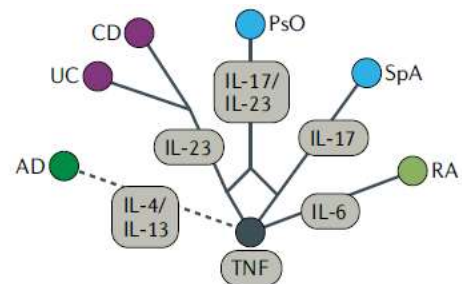
HIDRADENITIS SUPURATIVA. Tratamiento



7

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS DISPONIBLES

Acción	Fármaco	Derma	Gastro	Reuma
aCD20	RITUXIMAB			X
aCD80	ABATACEPT			X
a-IL1	ANAKINRA			X
a-IL12-23	USTEKINUMAB	X	X	X
a-IL17	BRODALUMAB	X		
a-IL17	IXEKIZUMAB	X		X
a-IL17 A	SECUKINUMAB	X		X
a-IL23	GUSELKUMAB	X		X
a-IL23	RISANKIZUMAB	X		
a-IL23	TILDRAKIZUMAB	X		
a-IL6	SARILUMAB			X
a-IL6	TOCILIZUMAB			X
a-Integrina	VEDOLIZUMAB		X	
aTNF	ADALIMUMAB	X	X	X
aTNF	CERTOLIZUMAB PEGOL	X		X
aTNF	ETANERCEPT	X		X
aTNF	INFLIXIMAB	X	X	X
aTNF	GOLIMUMAB		X	X



Citocinas en IMID. Arbol de citocinas en IMIDs mostrando su respuesta individual en un tratamiento con inhibidores de citocinas

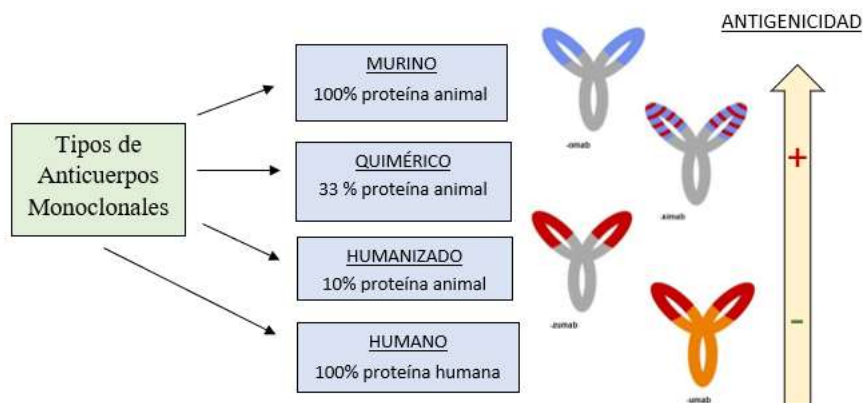
AEMPS. SmPC's
Nature Reviews MAI 2020. §CHETT

PLANTEAMIENTO

1. El TNF α es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios de manera multifuncional
2. Todos los fármacos anti-TNF- α neutralizan el TNF- α soluble, pero cada uno tiene propiedades farmacológicas distintivas que explican las diferencias en la eficacia clínica.
3. Existen anticuerpos antifármaco (Ac) que alteran su farmacocinética, y por tanto su eficacia, y pueden inducir reacciones adversas inmunogénicas.
4. Medir las concentraciones de fármaco y sus Ac es clínicamente útil y optimiza su utilización en determinados casos.

AEMPS. SmPC's
Waqas et al. American Journal of Gastroenterology 2010; 105 (5): 1133-9

aTNF α . Antigenicidad (=inmunogenicidad)



De MoAbsEVRS - Trabajo propio, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=65516984>

aTNF α . Antigenicidad (=inmunogenicidad)

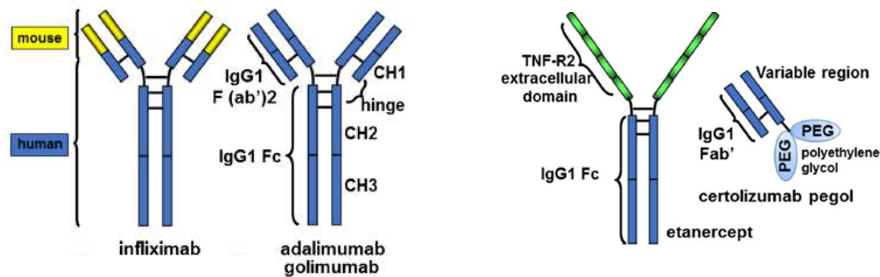


Fig. 1. Structures of therapeutic anti-TNF- α agents. Infliximab is a mouse/human chimeric monoclonal anti-TNF- α IgG1 antibody. Adalimumab and golimumab are fully humanized monoclonal anti-TNF- α IgG1 antibodies. Etanercept is a fusion protein of the extracellular domain of human TNF-R2 and the Fc region of IgG1. Certolizumab pegol is a PEGylated Fab' fragment of humanized monoclonal anti-TNF- α antibody.

H. Mitoma et al. / Cytokine 101 (2018) 56–63¹¹

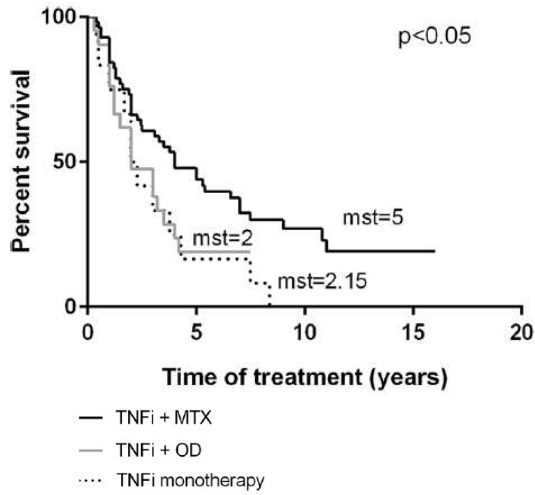
Factores que pueden influir en el potencial inmunogénico

La inmunogenicidad es una RAM importante asociada con los anti-TNF- α . La aparición de Ac antiFármaco puede reducir la biodisponibilidad del AM y su eficacia, desembocando en fallo de tratamiento y/o problemas de tolerabilidad.

MERONI. Autoimmunity Reviews 14 (2015) 812–829

1. estructura molecular, (quimérico > humanizado > humano)
2. uso concomitante de metotrexato u otros agentes inmunosupresores / antiproliferativos,
3. vía de administración
4. dosis y régimen del biológico, periodos-stop
5. antecedentes de desarrollar Ac con biológicos previos,
6. sexo, etnia y comorbilidades

Clin Rheumatol (2019) 38:949–954

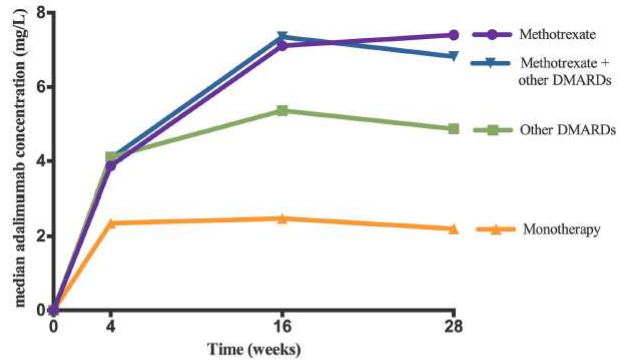


Cfr.: PLAN DE MEDICACIO

FARMACOS CONCOMITANTES

E H Vogelzang,¹ M F Pouw,^{1,2} M Nurmohamed,¹ E L Kneepkens,¹
 T Rispen,² G J Wolbink,^{1,2} C L M Krieckaert¹

Ann Rheum Dis February 2015 Vol 74 No 2

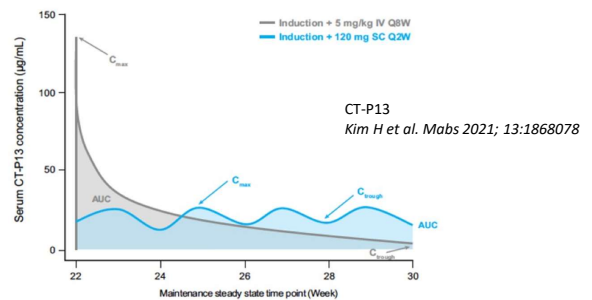
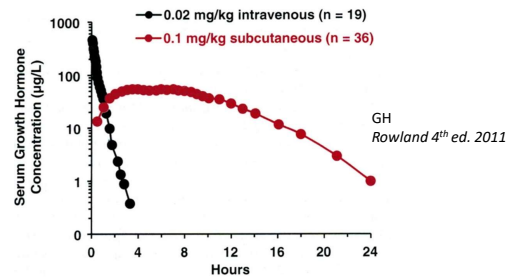
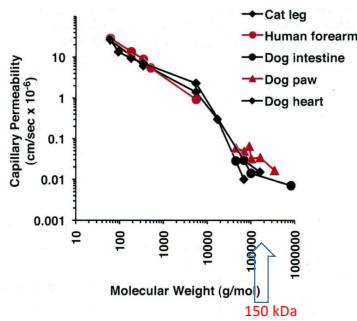
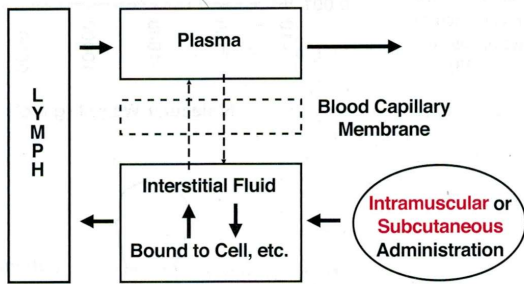


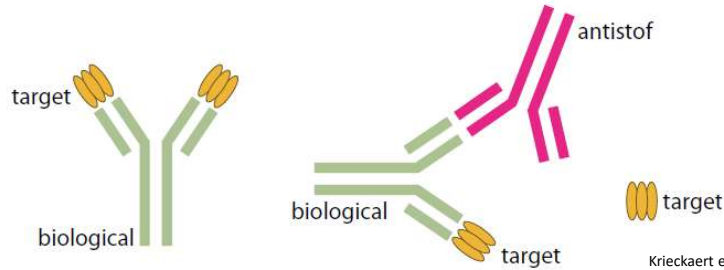
Week	0	4	16	28
Methotrexate*	0.0 (0.0-0.0)	3.9 (2.5-5.4)	7.1 (4.7-9.8)	7.4 (4.6-10.3)
Methotrexate + other DMARDs*	0.0 (0.0-0.0)	4.1 (3.2-6.6)	7.4 (4.5-11.3)	6.8 (4.4-10.2)
Other DMARDs*	0.0 (0.0-0.0)	4.1 (2.0-6.1)	5.4 (1.5-11.0)	4.9 (0.0-11.6)
Monotherapy*	0.0 (0.0-0.0)	2.4 (1.0-3.9)	2.5 (0.8-5.6)	2.2 (0.5-5.9)

* median drug concentration (IQR)

Figure 1 Serum adalimumab trough concentration of patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis on adalimumab monotherapy or with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

ABSORCION SUBCUTANEA





Krieckaert et al. Ned Tijdschr Geneesk. 2014

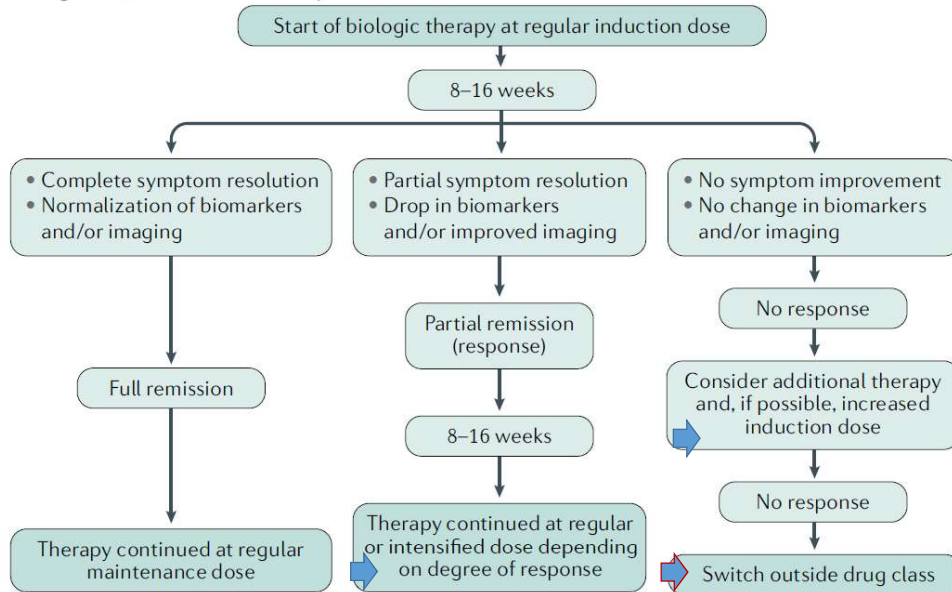
Immunogenicidad de un fármaco biológico: El anticuerpo monoclonal se une a la sustancia objetivo; el anticuerpo se une al idiotipo del biológico y lo neutraliza, permitiendo que el objetivo vuelva a estar activo.

Ante una falta de respuesta por la **presencia de Ac anti-fármaco:**

- Escalado de dosis (intensificación)
- Cambio a otro mecanismo de acción
- Adición de un Inmunosupresor

15

Fig. 2 | **Optimization of biologic therapy in areas of the world where therapeutic drug monitoring is unavailable.** This algorithm is based on the opinion of the authors.



NaTure ReviewsS | GaSTroENTEROlogy & HEpaTOIOgy 2020; 17(November): 703-

16

TOMA DE DECISIONES

Niveles
satisfactorios

Optimización empírica por buena respuesta clínica

☹ induce concentraciones bajas y la aparición de Anticuerpos

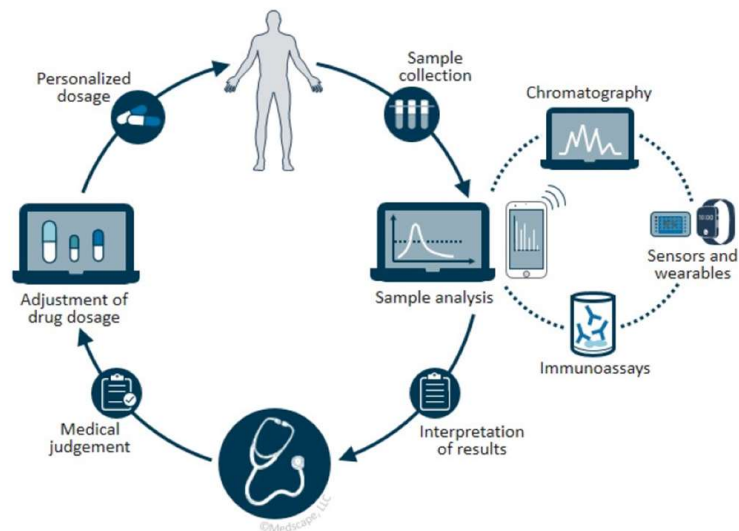
Ej.:

- ➔ • 61 pacientes en tratamiento estable con IFX
 - 39 pacientes dosificados según ficha técnica (5 mg/Kg cada 8 sem.):
 - 40.8% presentaban concentraciones dentro del rango terapéutico.
 - 46,1 % infraterapéuticas (11,1 % presentaban Ac).
 - 13,1 % presentaban concentraciones elevadas.
- ➔ • 8 pacientes optimizados por buena respuesta clínica.
 - 75 % presentaban concentraciones dentro del rango terapéutico.
 - 25 % infraterapéuticos (100 % presentaban Ac)
- ➔ • 14 pacientes intensificados por mala respuesta.
 - 28,6% infraterapéuticos (50% con Ac positivos).

German Sanchez, U\$AL

Monitorización farmacocinética

Etapas



Ates HC, et al. *Trends Biotechnol.* 2020;38:1262-1277.

18

Monitorización de Anti-TNF

Justificación

Variabilidad importante de la respuesta clínica:

- 75% respondedores
- Tiempo de respuesta \simeq 12 sem
- Persistencia variable

Variabilidad farmacocinética:

Características individuales, tratamientos previos y concomitantes

LADME del fármaco:

- Absorción a través del sistema retículo endotelial.
- Eliminación: Carga inflamatoria local, reactantes inflamatorios
- Distribución: Superficie afectada y localización.

Inmunogenicidad

Falta de variables clínicas robustas que sean predictoras

Coste económico del tratamiento

19

Monitorización de Anti-TNF

Ej.: Principales indicaciones para la monitorización de infliximab

- Pérdida de respuesta (49%)
- Respuesta parcial tras iniciar (22%)
- Reacción autoinmune/hipersensibilidad retardada (10%)

Waqas et al. American Journal of Gastroenterology [2010; 105 \(5\): 1133-9](#)

20

DURACION DE TRATAMIENTOS

21

Monitorización de Anti-TNF

Planteamiento

- Adalimumab ($t_{1/2}$ 14días) e Infliximab ($t_{1/2}$ 9,5días)
- test: Conc. plasma de fármaco y de sus anticuerpos.

OBJETIVOS:

- Predicción anticipada de fallos en el tratamiento.
- Optimización del tratamiento asegurando eficacia y mejorando seguridad.
- Suficiencia de la monoterapia
- Herramienta objetiva para la toma de decisiones clínicas
- Coste- efectividad de la utilización de fármacos biológicos.

22

Infliximab Biologics and Biosimilars

	EMA Approval	Route	Indications in IBD
Infliximab Originator	1999	IV	CD, UC

Infliximab biosimilar

Inflectra (CT-P13) ^[a]	2013	IV	CD, UC
Remsima (CT-P13) ^[b]	2013/2019	IV, SC	CD, UC
Flixabi (SB2) ^[c]	2016	IV	CD, UC
Zessly (PF-06438179/GP1111) ^[d]	2018	IV	CD, UC

- 4 biosimilars of infliximab currently approved in Europe, with equivalent efficacy and safety to originator infliximab^[a-e]

a. Inflectra (infliximab) [PI]. EMA. September 10, 2013; b. Remsima (infliximab) [PI]. EMA. October 4, 2013; c. Flixabi (infliximab) [PI]. EMA. May 26, 2016; d. Zessly (infliximab) [PI]. EMA. May 30, 2018; e. GABI. Biosimilars approved in Europe. 2021.

Adalimumab Biosimilars

	EMA Approval	Route	Indications in IBD
Adalimumab Originator^[a]	2003	SC	

Adalimumab biosimilar

Amgevita ^[b]	2017	SC	CD, UC
Imraldi ^[c]	2017	SC	CD, UC
Hulio ^[d]	2018	SC	CD, UC
Hyrimoz ^[e]	2018	SC	CD, UC
Idacio ^[f]	2019	SC	CD, UC
Amsparity ^[g]	2020	SC	CD, UC
Yuflyma (CT-P17) ^[h]	2021	SC	CD, UC

a. Humira (adalimumab) [PI]. EMA. September 8, 2003; b. Amgevita (adalimumab) [PI]. EMA. March 22, 2017; c. Imraldi (adalimumab) [PI]. EMA. August 24, 2017; d. Hulio (adalimumab) [PI]. EMA. September 17, 2018; e. Hyrimoz (adalimumab) [PI]. EMA. July 26, 2018; f. Idacio (adalimumab) [PI]. EMA. April 2, 2019; g. Amsparity (adalimumab) [PI]. EMA. February 13, 2020; h. Yuflyma (adalimumab) [PI]. EMA. February 11, 2021.

¿Cuándo monitorizar?

En estado estacionario

- Previo a la primera dosis de mantenimiento: IFX sem 10 ADM sem 14
- Cada 6 meses

Niveles valle

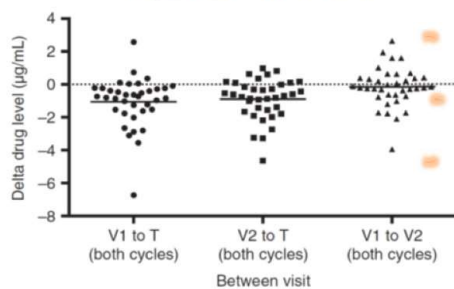
- Previo a la dosis: C_{min} (niveles valle)

Minimiza la interferencia por fármaco en absorción y permite la correcta interpretación de los resultados en el contexto de algoritmos terapéuticos

25

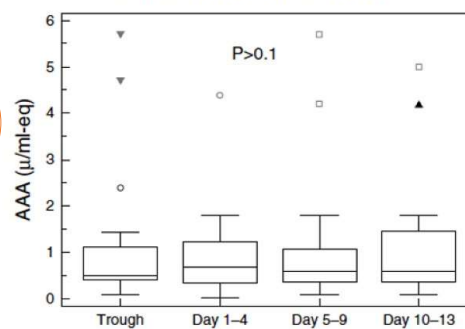
Therapeutic Drug Monitoring With SC Agents


Absolute Difference (delta) in Adalimumab Drug Levels Between Visits^[a]



V1 = days 4 to 6, V2 = days 7 to 9

Anti-Adalimumab Antibody Levels Were Also Similar for all 4 Time-Points^[b]



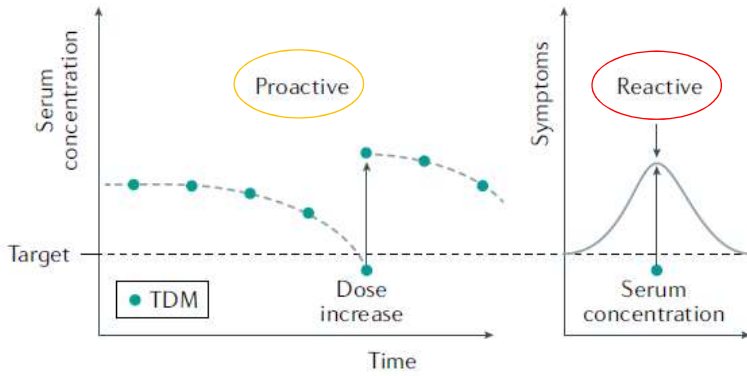
- Adalimumab drug levels are nearly stable throughout injection cycle, so any-day sampling may be possible 

a. Ward MG, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1135-1145; b. Ungar B, et al. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:890-898.

26

ABORDAJE: Proactivo o Reactivo

- 1. Interpretación de valores valle
- 2. Inferencia poblacional bayesiana

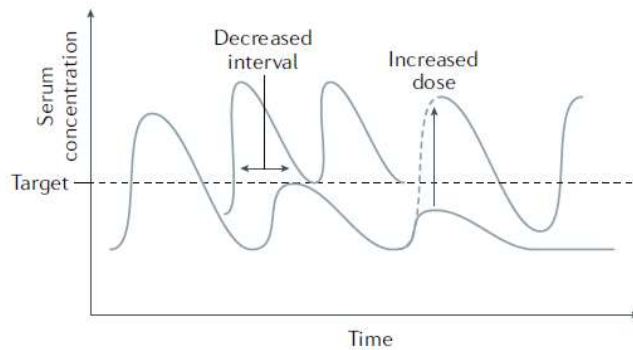


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology 2020; 17(November): 703-

27

ABORDAJE

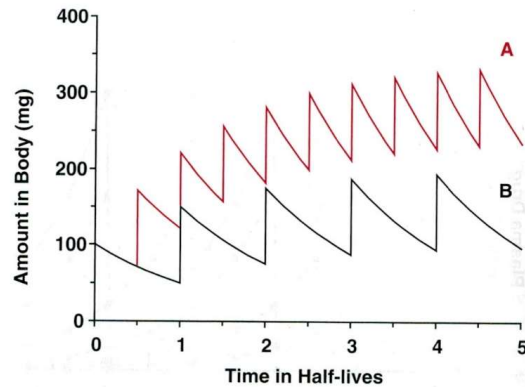
Cambio de posología (D o τ)



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology 2020; 17(November): 703-

ABORDAJE

Cambio de posología (τ)



Rowland 4th ed. 2011

Monitorización de Anti-TNF en FHES

Implantación



Necesidades:

- PERDIDA DE RESPUESTA (fracaso clínico)
- RETRATAMIENTO
- INDUCCIÓN (post)
- MONOTERAPIA
- Cambio a BIOSIMILAR

Posibles acciones que la precisan:

- OPTIMIZACION: DE LA INDUCCION - DESINTENSIFICACIÓN
- INTENSIFICACION
- SUSPENSION → CAMBIO DE FARMACO
- Confirmación , nada

30

Monitorización de Anti-TNF en FHES

Implantación

		CODI: ST. Acreditació: VERSIÓ: 1 DATA: 09/2021
Monitoratge de nivells plasmàtics de fàrmacs inhibidors del TNF		
<p>Realitzat per:</p> <p>Grup de Treball Teràpies Biològiques</p> <p>Referent actualització document Intranet:</p> <p>Antonio Boix Montañés</p>		

31

Monitorización de Anti-TNF en FHES.

Situaciones candidatas a TDM



1. En paciente estable con respuesta mantenida y en estado cinético estacionario tras un mínimo de 24 semanas. Para valorar una DESINTENSIFICACIÓN progresiva con el apoyo de que se mantengan los niveles séricos de fármaco.
2. Si hay pérdida de respuesta (ej.. sintomática, analítica, endoscópica,) tras una respuesta inicial (fracaso secundario). Para valorar si, ante un FRACASO, procede realizar un cambio de diana o bien intensificar la posología.
3. RECUPERACIÓN de tratamientos tras un periodo prolongado de blanqueo, principalmente por enfermedad, cirugía o por falta de alternativa farmacológica (retratamiento).
4. Durante la INDUCCIÓN, para valorar en casos de brote grave si puede incrementarse la pauta para intensificar.
5. La monitorización de un cambio a BIOSIMILAR no precisa modificaciones. Es una información obtenida como control de tratamiento para evidenciar en vida real que el uso de un biosimilar no supone una reducción de niveles de fármaco o una mayor inmunogenicidad.

32



Monitorización de Anti-TNF en FHES.

Procedimiento

1. Verificación de las últimas dispensaciones realizadas y confirmación con el paciente de la posología real que ha seguido en las últimas semividas de tratamiento para situar el día de la extracción ya que, normalmente, se pretende muestrear niveles valle. También se le pide al paciente que confirme si está tomando inmunosupresores orales y su adherencia real.
2. Revisión de analíticas cercanas en el tiempo. Junto a la determinación de niveles es conveniente valorar indicadores de iatrogenia o de fracaso del tratamiento
3. Solicitud a laboratorio de las analíticas de niveles y anticuerpos de fármaco junto con las variables indicadoras que se juzgen necesarias. Se programan las fechas de la analítica y de la revisión de resultados.
4. Una vez confirmada la fecha de extracción, si es un valle, esta cita corresponderá con la dispensación de una nueva dosis. Se le informa al paciente desde Farmacia para que confirme la fecha de la última administración (valle), si hay variación ponderal y que no se administrará el medicamento antes de la extracción.
5. La revisión de resultados se programa con una revisión virtual en HIS al cabo de 10 días. Una vez interpretados y elaborado el informe se anota en la HC y se comenta con el facultativo médico.

33



Monitorización de Anti-TNF en FHES.

Entrevista durante la dispensación previa

- Confirmar que el paciente conserva y se administra el dispositivo correctamente. Informar en HC la pauta real de administraciones y el día de la última admon. previa al análisis
- Adherencia: confirmar que cumple con la periodicidad establecida, evitar fallos
- Tolerabilidad. Volver a preguntar acerca de cualquier alteración percibida
- Preferentemente citar al pac. el mismo día que le corresponda la administración.
- Anotar el número de lote, al menos en caso de cambio a biosimilar
- Registrar y analizar cualquier desviación observada
- ...

34

ANALITICA



Especificaciones

Enzimoinmunoanálisis

Analito	Límite de cuantificación	Límites objetivo	
ADM	>0.8 µg/mL	>5 µg/mL	>7.5µg/mL
IFX	>1.5 µg/mL	>3 µg/mL	>7 µg/mL
Ac (ambos fármacos)		nivel <1.0	

Objetivos variables según: patología, objetivo curación, fase terapia, ensayo, ...

Anticuerpos. Expresan un riesgo de pérdida de respuesta.

- Resultado adimensional (índice)
- Diferencias según la técnica:
 - *Drug sensitive*: No detecta Ac si hay fármaco vgr.: ELISA
 - *Drug tolerant*: Detecta Ac haya o no fármaco vgr.: Disociación acida

AMBIGÜEDAD { DIFERENTES EPITOPOS (Fab)
NO DETECTARLOS NO SIGNIFICA SU INEXISTENCIA
DETECTARLOS NO ES SINONIMO DE FRACASO DEL FARMACO

35

ANALITICA. Parámetros

CORR	ALBUMINA Srm
CORR	CREATININI Srm
CORR	Filtrat Glom CKD
CORR	PROTEINA Srm
DS	COLESTEROL Srm
DS	HDL
DS	LDL
DS	TRIGLICERIDOS Srm
DS	VLDL
FH	ALT Srm
FH	AST Srm
FH	BILIRRUBINA toTal Srm
FH	GGTP Srm
IAT	AMILASA Srm
IAT	GLUCOSA Srm
IAT	Io POTASSI Srm
IAT	Io SODI Srm
IAT	LIPASA Srm
IAT	URATO Srm
RI	CALPROTECTINA Fae
RI	COBALAMINAS Srm
RI	Eritrosedimentacio VSG
RI	F.ALICALINA TOTAL Srm
RI	FERRITINA
RI	HEMO-Hemoglobina
RI	HEMO-neutrofilos
RI	HIERRO
RI	PCR Srm
RI	TRANSFERRINA
RI	TRANSFERRINA saturacion
	HEMOGRAMA

36

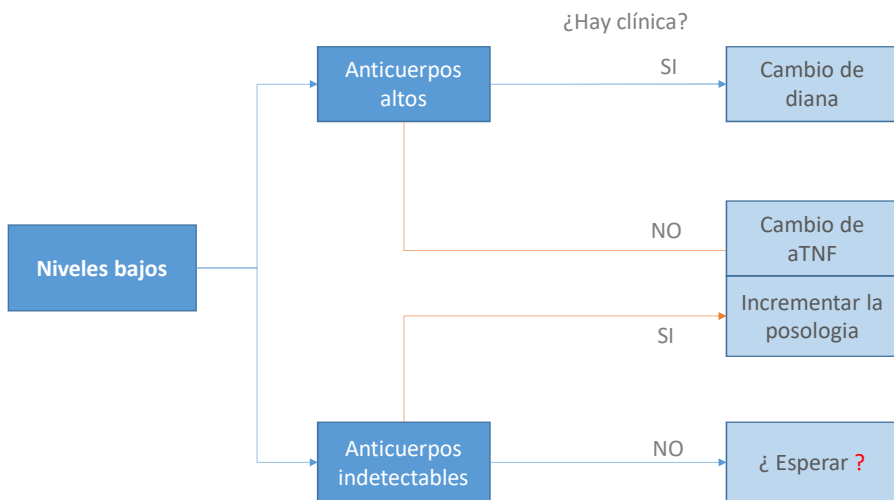
ESCENARIOS

Fármaco	Anticuerpos	RAM, Sintomas	Descripción del caso
=	ALTO	SI	A Ac-Immunogenicidad
=	=	NO	C Control periodico
=	=	=	F Fracaso clínico
BAJO	ALTO	NO	F Fracaso fármaco
BAJO	NULO	NO	I Intensificacion posible
ALTO	NULO	NO	O Optimizacion viable

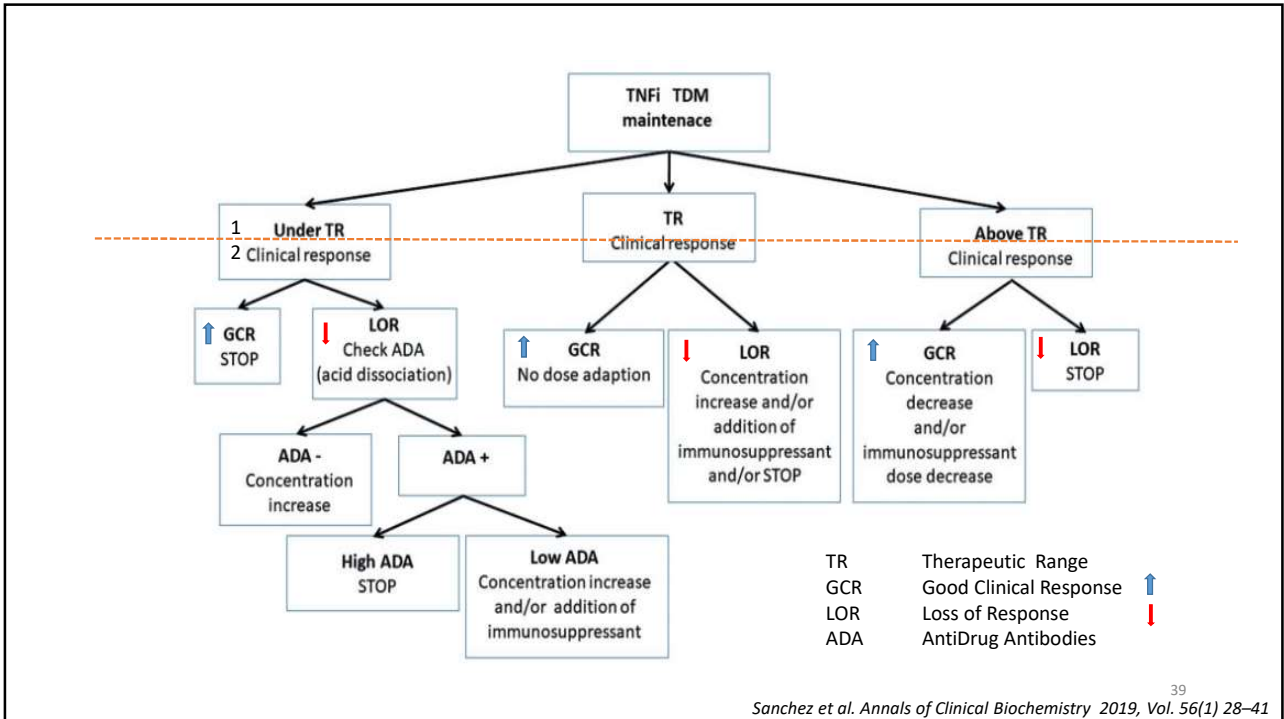
(= indiferente)

37

TOMA DE DECISIONES



38



TOMA DE DECISIONES



2S2021

Fàrmaco	Ac	RAM, Sintomas	ConClusion	ADM	IFX
=	ALTO	SI	A Ac-Immunogenicidad	3	1
=	=	NO	C Control periodico	9	1
=	=	=	F Fracaso clínico	8	1
BAJO	ALTO	NO	F Fracaso fármaco	17	3
BAJO	NULO	NO	I Intensificacion posible	13	4
ALTO	NULO	NO	O Optimizacion viable	14	4
<i>(= indiferente)</i>					
=	=	NO	B Control BSM	25	3

Caso 1



Seguridad

- nH.480409. Paciente 37años, Psoriasis c.c. con alopecia.
- En tratamiento con Adalimumab desde 11/16. En 04/19 cambia a un Biosimilar y lo continúa hasta 07/20 (Ultima pauta: 40mg/3sem). Interrumpe tratamiento 08/20 por gestación + lactancia y contacta 04/21 para retomar medicación ya que reporta un brote.
- Se le solicitan niveles de anticuerpos tras 17 semividas de blanqueo obteniendo los siguientes resultados

→ 07/21 Reinicia ttmtó.biologico con Certolizumab

PARAMETRO	Unids.	78	Cita:	20/04/21
1. nº H C	col. 95	480409	n 2	480409
1.Nombre Pac				Sitou
1.iniciales paciente	col. 95	bs	n 2	BS
1.indicacion		adm	n 128	Ps
2.Ttmtó. ("j" si es adjunto)		ifx	n 108	ADM
2.NIVELES ADM	µg/mL	0.8	22.5	.6 µg/mL
2.NIVELES ADM Ac	indice		<1,0	>10
ULTIMA ADMON.				26/08/20
Dosificacion	mg/Kg o mg			40 mg
Frecuencia			64	c 21 dias
Dias tras ult.dosis				237 dias
Eritrosedimentacio VSG	mm/h	0	20	10
ALBUMINA Srm	g/L	35	52	41.6
BILIRRUBINA toTal Srm	mg/dL	0.3	1.2	0.3
CREATININI Srm	mg/dL	0.51	0.95	0.52
F.ALCALINA TOTAL Srm	U/L	30	120	85
Filtrat Glom. CKD	ml/min/1,73 m2			>90
URATO Srm	mg/dL	3.5	7.2	4.7

German Sanchez, U\$AL

Caso 2



Eficacia

148218. Paciente 74años . Espondilitis anquilosante B27+

En tratamiento con Adalimumab desde 12/14 (Humira). En 03/21 pasó de c8sem a c10sem (Ultima pauta: 40mg/10sem).

- Camina 2Km/dia. Reporta un mayor cansancio en los ultimos meses. No efecto fin de dosis
- Artrosis grado 2 (LM). Gonalgia bilateral, no en reposo. Paracetamol , Metamizol. Pendiente infiltración ac.Hialuronico.
- Medicación por riesgo CV: Amlodipino, Atorvastatina, Losartan, Amiodarona, Acenocumarol, Isosorbida, Nitroglicerina

Se le solicitan niveles a las 3 y 7 semanas dentro de un mismo bucle, obteniendo los siguientes resultados:

PARAMETRO	Unids.	71	Cita:	07/06/21	30/04/21	08/10/21	12/11/21
1. nº H C	col. 191	1E+05	n 4	148218	148218	148218	148218
2.Ttmtó. ("j" si es adjunto)		ifx	n 108	ADM	ADM	ADM	ADM
2.NIVELES ADM	µg/mL	0.8	22.5	1.1 µg/mL	.3 µg/mL	2.3 µg/mL	.6 µg/mL
2.NIVELES ADM Ac	indice		<1,0	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
ULTIMA ADMON.				30/04/21	18/02/21	17/09/21	17/09/21
Marca Ultima dosis				Humira	Humira	Humira	Humira
Dosificacion	mg/Kg o mg			40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Frecuencia			64	c 70 dias	c 70 dias	c 70 dias	c 70 dias
Dias tras ult.dosis				38 dias	71 dias	21 dias	56 dias
Eritrosedimentacio VSG	mm/h	0	20		13	10	14
ALBUMINA Srm	g/L	35	52	43.4	39.3	43.2	39.5
BILIRRUBINA toTal Srm	mg/dL	0.3	1.2	0.9	0.7	0.9	0.7
PCR Srm	mg/L	0	5		0.5	0.3	1

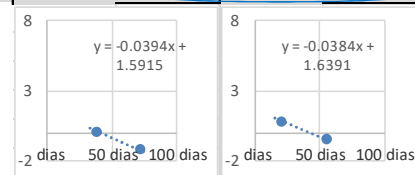
42

Caso 2



1. Valores de semivida reproducibles entre semestres: Paciente estable
2. Resultados coherentes con Ficha técnica
3. Concentraciones infraterapéuticas de fármaco ya desde los 21 días

Fármaco	ADM	ADM	ADM	ADM
Dosificación	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Frecuencia	c 70 días	c 70 días	c 70 días	c 70 días
Tiempo (d)	38 días	71 días	21 días	56 días
Conc	1.1 µg/mL	.3 µg/mL	2.3 µg/mL	.6 µg/mL
Ln C	.1 µg/mL	-1.2 µg/mL	.8 µg/mL	-.5 µg/mL
Pendiente		-0.0394		-0.0384
Ord.Origen	ADM	1.5915	ADM	1.6391
Semivida		18 días		18 días



- *No urge intensificar porque no hay clínica*
- *Sí precisa por niveles subteráp. en más del 75% del tiempo*

→ Si no hay sintomatología reumatológica, el paciente dejará el tratamiento

43

OBJETIVO La individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

Resumen APLICABILIDAD

Mejora eficacia terapéutica (confirmación o proactiva)

- Ante un fracaso clínico
- Valorar si procede intensificar
- Verificar si puede optimizarse y cómo
- Anticipar una pérdida de respuesta
- Eficiencia, mayor durabilidad del fármaco (conocer riesgos)
- Confirmar inocuidad cambio a Biosimilares
- Aprovechamiento económico

44

CONCLUSION

There is increasing evidence that drug concentrations correlate with clinical outcomes, and therapeutic algorithms integrating clinical response with TDM have been developed.

Although there is little evidence from prospective controlled trials to definitively demonstrate the benefits of TDM, its value in clinical practice is gaining increasing acceptance.

Sanchez-Hernandez et al. Annals of Clinical Biochemistry 2019,

45