

TRATAMIENTO DE USTEKINUMAB EN EII

1. FARMACOLOGÍA

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal IgG1kappa totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del DNA recombinante.

2. MECANISMO DE ACCIÓN

UST es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas IL-12 e IL-23. Inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. UST no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12R β 1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que Ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células Natural Killer (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo Th1, la IL-23 induce la vía Th17. Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Debido a la unión de UST a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, UST puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

3. INDICACIONES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA (EII-P)

- Uso off-label en EII-P. Según la ficha técnica vigente, no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de UST para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años. Sin embargo, hay datos de uso en clínica real que avalan una eficacia y seguridad equivalente a la del uso en adultos, tanto en monoterapia como en combinación con otros biológicos (anti-TNF-alfa, vedolizumab y anti-JAK).

Enfermedad de Crohn

Indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada-grave, en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o a antagonistas de TNF-alfa o bien ante la presencia de efectos adversos graves (psoriasis, alopecia...) o en situaciones que suponen una contraindicación como esclerosis múltiple o insuficiencia cardíaca. Los datos son limitados para su uso en el mantenimiento postoperatorio.

Colitis ulcerosa

Indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Es especialmente interesante su uso combinado con vedolizumab para formas graves refractarias de cualquier fenotipo de EII-P.

4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad clínicamente significativa a UST o cualquier componente de la formulación.
- Infecciones graves como sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas.

5. PRECAUCIONES

- **Infecciones:** el UST puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con UST. Existe bajo riesgo de contraer la tuberculosis (activa y reactivada).

En pacientes con deficiencia genética IL-12/IL-23 existe un mayor riesgo teórico de infección diseminada por las vacunas contra micobacterias, Salmonella y BCG.

- **Tumores malignos:** los inmunosupresores como el UST pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con UST en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos (carcinoma cutáneo de células escamosas in situ) y no cutáneos. Sin embargo, múltiples estudios no han demostrado asociación entre UST y malignidad.
- **Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.**
- **Reacciones sistémicas:** se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema. Con la vía de administración intravenosa, algunos pacientes han desarrollado reacciones inmediatas después de su administración, pero

posteriormente han tolerado UST subcutáneo. Se ha planteado la hipótesis de que el EDTA, contenido en la formulación intravenosa, pero no en la subcutánea, por lo que podría ser el responsable de las reacciones de hipersensibilidad graves.

- **Reacciones respiratorias:** se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de 1-3 dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada.
- **Vacunas:** los pacientes en tratamiento con UST no pueden recibir vacunas que contengan virus vivos atenuados. Se recomienda actualizar el calendario vacunal en estos niños antes de comenzar el tratamiento.
- **Reacciones cutáneas graves:** en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con UST. Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)** se ha relacionado con el uso de UST. Los signos y síntomas pueden incluir: alteración del estado mental, confusión, dolores de cabeza, convulsiones, alteraciones visuales y cambios en las imágenes. Los casos fueron reversibles con la interrupción.
- **Formación de anticuerpos:** la formación de anticuerpos neutralizantes antifármaco puede ocurrir con UST y puede estar asociada con pérdida de eficacia.
- **Inmunoterapia con alérgenos:** hay que tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia con alérgenos, particularmente para anafilaxia, ya que puede disminuir el efecto protector de la inmunoterapia con alérgenos.

6. EFECTOS SECUNDARIOS

- **Reacciones adversas frecuentes:** infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis. Mareo, cefalea. Dolor orofaríngeo. Diarrea, náuseas, vómitos. Prurito. Dolor de espalda, mialgias, artralgia. Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.
- **Reacciones adversas poco frecuentes:** celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal. Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria). Depresión. Parálisis facial. Congestión nasal. Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné. Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia.
- **Reacciones adversas raras:** reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema). Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica. Dermatitis exfoliativa.

- **Reacciones adversas muy raras:** neumonía organizativa.

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que UST.
- Los resultados de un ensayo in vitro no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450.
- En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de UST.

8. DATOS FARMACÉUTICOS

- Excipientes: sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidratado, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparación inyectable.
- Conservación: conservar en nevera (entre 2 y 8 °C), no congelar. Proteger de la luz. Una vez se ha almacenado a temperatura ambiente, no debe de devolverse a la nevera.
- Periodo de validez: la presentación de solución inyectable 2 años, y la solución inyectable en jeringa precargada 3 años.
- Guardar los viales en posición vertical.

9. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Posología en en EII-P

Inducción:

La posología recomendada es de una primera dosis intravenosa única basada en el peso corporal y que corresponde aproximadamente a 6 mg/kg.

- ≤ 55 kg: 260 mg
- 55-85 kg: 390 mg
- > 85 kg: 520 mg

Mantenimiento:

Seguida de una dosis subcutánea de 90 mg en la semana 8, tras ello puede establecerse una pauta de dosis cada 8 o cada 12 semanas según respuesta.

Se recomienda, por tanto, una evaluación del paciente a las 8 semanas de la primera dosis subcutánea. En este punto, se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que

no muestren ningún beneficio terapéutico. Así mismo, se puede valorar la administración de la segunda dosis en el momento de la evaluación en caso de presentar una eficacia parcial (respuesta clínica) o, en caso de haber logrado una respuesta completa (remisión clínica), posponer la administración hasta la semana 12. Estudios recientes demuestran que vale la pena aumentar la dosis antes de abandonar el medicamento por considerarlo ineficaz.

- Reconstitución del fármaco e infusión

Conservar en nevera (2 °C–8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No agite los viales de UST. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el producto.

- **Intravenoso:** los viales (5 mg/ml) deben diluirse antes de la administración.
Infundir durante al menos 1 hora. Utilizar un equipo intravenoso con un filtro en línea de baja unión de proteínas (0,2 micrómetros). No infundir concomitante en la misma vía intravenosa con otros agentes.

- **Subcutáneo:** depende del peso del paciente.

Peso <60 kg: vial de dosis única (45 mg/0,5ml) usando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27 y ½ pulgada.

Peso >60 kg o mayor: se pueden usar jeringas precargadas.

Se debe de administrar en la parte superior del muslo, abdomen, parte superior de los brazos o nalgas.

10. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PREVIO A LA UTILIZACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA Y SEGUIMIENTO

Previo al inicio

- Seguridad: asegurarse de que el paciente no es alérgico a el fármaco o a sus componentes, además de que no presenta una infección activa.
- Vacunas: Se recomienda actualizar el calendario vacunal en estos niños antes de comenzar el tratamiento. Importante la vacunación de VVZ y Neumococo.

Las vacunas vivas no deben de administrarse dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento. Se pueden administrar vacunas inactivadas o no vivas al mismo tiempo, pero es posible que no provoquen respuesta inmunitaria adecuada. La vacuna BCG no debe de administrarse 1 año antes, durante o 1 año después del tratamiento.

- Descartar infección por tuberculosis. Se debe realizar una prueba cutánea de la tuberculina o test IGRA antes de comenzar el tratamiento.
- Detectar infección por VHB, VHC.
- Se recomienda dosis de metilprednisolona 1 mg/kg iv previamente a la infusión de la dosis iv de inducción.

Seguimiento posterior

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con UST puede mantenerse la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides.

En respondedores a UST pueden reducirse o suspenderse los corticosteroides de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales

- Respuesta incompleta o falta de respuesta a la terapia de inducción (off-label dosing): si hay mejoría limitada o nula en los síntomas clínicos y biomarcadores de la actividad de la enfermedad (PCR y calprotectina fecal) 12 semanas después de la inducción (4 semanas después de la primera dosis de mantenimiento), se recomienda reducir el intervalo de dosificación de mantenimiento a cada 4 semanas. Si la respuesta es inadecuada después de 8 a 12 semanas adicionales de cada tratamiento de 4 semanas, cambie a un tratamiento alternativo. Puede cambiar a un agente alternativo antes de las 8 a 12 semanas si la actividad es grave y se necesita control de los síntomas.
- Recaída durante la terapia de mantenimiento (off-label dosing): para los pacientes con respuesta inicial que tienen una recaída sintomática mientras reciben la terapia de mantenimiento, se recomienda disminuir el intervalo de dosificación a cada 4 semanas.
- Niveles séricos: la monitorización del fármaco terapéutico y los niveles mínimos objetivo de Ustekinumab en la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa después de la inducción aún no se han optimizado. El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos de fase 3 ha sugerido que el aumento de concentraciones séricas se asocia con eficacia sin aumento de eventos de seguridad.
La concentración sérica en intervalo terapéutico de nuestro hospital se corresponde a 1 – 4,5 mg/L. Posiblemente sería deseable, tener niveles pre-dosis en la parte alta de este intervalo, o incluso superiores, para la indicación de EII-P.

11. PREPARADOS COMERCIALES

- Stelara ®
 - o Intravenoso: 130 mg/26 ml (26 ml): contiene edetato (EDTA), dihidrato de disodio, polisorbato 80.
 - o Subcutáneo: 45 mg/0,5 ml (0,5 ml): contiene polisorbato 80

- Subcutáneo con jeringa precargada 45 mg/0,5 ml (0,5 ml); 90 mg/ml (1 ml): contienen polisorbato 80.
- Existe comercializado, desde 2024, un biosimilar de UST con la indicación de enfermedad de Crohn. Sin embargo, actualmente no está aprobado para la colitis ulcerosa porque UST original todavía tiene la exclusividad para esta indicación.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Bouhuys M, Mian P, van Rheenen PF. Ustekinumab trough levels in children with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents: a prospective case series of off-label use. *Front Pharmacol*. 2023 Sep 25;14:1180750.
2. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jun 15;22(8):36. doi: 10.1007/s11894-020-00773-3. PMID: 32542562; PMCID: PMC8094805.
3. Conrad Liles W, Joshua A Hill. Evaluation and prevention of infections associated with immunomodulatory agents. *Uptodate*. Julio 2024.
4. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. *Ustekinumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2016;63(3):348-351.
5. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, et al. *Experiencia en el mundo real con ustekinumab en niños y adultos jóvenes en un centro de atención terciaria para enfermedades inflamatorias intestinales pediátricas*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2019;69(1):61-67
6. Ustekinumab (incluidos los biosimilares): información sobre medicamentos pediátricos. *Uptodate* 2024.