



AYUDA EN LA DECISIÓN CLÍNICA

Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal



Drugs and anti-drug antibody levels in the management of patients with inflammatory bowel disease

María López-Ibáñez e Ignacio Marín-Jiménez*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 4 de mayo de 2015; aceptado el 15 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2015

Introducción

La introducción del tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) ha supuesto un cambio en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) sin una respuesta adecuada a las terapias convencionales con esteroides e inmunomoduladores. En la actualidad disponemos de varios tratamientos biológicos con este mecanismo de acción que han demostrado su eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión clínica¹. Para la enfermedad de Crohn (EC) tenemos acceso al empleo de infliximab, adalimumab y certolizumab pegol, este último solo disponible en EE. UU. y Suiza^{2,3}, sin haber demostrado diferencias significativas al compararlos entre ellos en un metaanálisis reciente⁴. En el caso de pacientes con colitis ulcerosa (CU), están aprobados el uso de infliximab, adalimumab y de forma más reciente el golimumab^{5–7}. Pese a que con ellos se ha ampliado el panorama terapéutico obteniendo unas tasas altas de respuesta y remisión, en torno a un

20-40% de pacientes con EC y un 30-40% con CU no responden al tratamiento (fallo primario)⁸. Hay otro grupo de pacientes que responde pero posteriormente pierde la respuesta, denominado no respondedor secundario, sin claros criterios para su definición en los diferentes estudios. En la mayor parte de los casos se pierde la respuesta durante el primer año de tratamiento, oscilando entre un 23-46% a los 12 meses en pacientes con EC en tratamiento con infliximab o adalimumab, si se define la no respuesta secundaria como la necesidad de intensificación de la dosis⁹. Se estima una pérdida anual de respuesta por paciente en torno a un 13% con infliximab¹⁰ y a un 20% con adalimumab¹¹ en la EC. En la CU se ha visto en un estudio una no respuesta secundaria de aproximadamente el 59% durante el tratamiento con infliximab y adalimumab, teniendo en cuenta tanto la intensificación del tratamiento como la cirugía o el requerimiento de rescate con esteroides¹². Habitualmente cuando se produce una pérdida de respuesta se intensifica la dosis del anti-TNF, se modifica por otro anti-TNF o se cambia por otro fármaco con un mecanismo de acción diferente. En varios estudios se ha propuesto la potencial utilidad de la medición de los anticuerpos anti-TNF así como de los niveles del fármaco para el manejo de los pacientes en estos casos, pudiendo optimizar de esta forma el empleo de los tratamientos. La actual revisión tiene el objetivo de analizar los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drnachomarin@hotmail.com
(I. Marín-Jiménez).

estudios disponibles hasta el momento evaluando la aplicabilidad de la determinación de los mismos en la práctica clínica.

Farmacocinética de los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral

La ausencia o pérdida de respuesta puede estar influida por la variabilidad inter- e intraindividual en la biodisponibilidad y farmacocinética de los fármacos, que dependen de la estructura del fármaco, la vía de administración, degradación y eliminación. El infliximab se administra por vía intravenosa, permitiendo administrar grandes volúmenes de fármaco con lo que se alcanza una concentración pico casi inmediata tras la infusión, obteniendo una distribución rápida con baja variabilidad interindividual. El adalimumab, certolizumab y golimumab se administran por vía subcutánea con menor volumen de fármaco y una absorción más lenta a través del drenaje linfático. Estos fármacos alcanzan la concentración pico a los 5-10 días y tienen una biodisponibilidad entre 50-100%, por lo que hay una mayor variabilidad interindividual^{13,14}. El mecanismo de degradación y eliminación de los anti-TNF no se conoce con exactitud, aunque se cree que se realiza principalmente mediante catabolismo proteolítico en el sistema reticuloendotelial tras la endocitosis mediada por receptor del anticuerpo¹⁵. Existen mecanismos protectores del catabolismo mediados por el receptor Fc neonatal que reciclan los anticuerpos IgG y los devuelven a la circulación, aumentando su vida media^{16,17}. Dicho receptor tiene una mayor afinidad por las IgG humanas, variando la vida media en función del nivel de humanización del anticuerpo, de tal forma que los anticuerpos murinos tienen una vida media de 1-2 días, los quiméricos de 10-14 días y los humanizados de 10-20 días^{16,18}. No obstante, estos mecanismos son saturables en determinadas situaciones como las enfermedades inflamatorias sistémicas, disminuyendo la vida media del fármaco^{13,16}. Otro mecanismo que se relaciona con el aclaramiento es la modificación de la estructura del fármaco, como en el caso del certolizumab, que tiene reemplazada la porción Fc por polietilenglicol, aumentando su vida media al disminuir su proteólisis y su inmunogenicidad¹⁹.

Existen otros factores que influyen en el aclaramiento de los fármacos como los valores de albúmina, proteína C reactiva (PCR), índice de masa corporal, sexo, tipo de enfermedad (EC o CU) y actividad, citocinas inflamatorias, uso concomitante de inmunomoduladores y desarrollo de anticuerpos antifármaco (ADA)^{17,20}. Hay un estudio que evalúa dichos factores en 169 pacientes con EC y CU, observando que los niveles bajos de albúmina, unas cifras elevadas de PCR y la presencia de anticuerpos antiinfliximab (ATI) se asociaban de forma significativa a un aclaramiento elevado de infliximab²¹. En varios estudios se han asociado estos factores con la farmacocinética de los fármacos biológicos, que se resumen en la [tabla 1](#)^{20,22}.

Inmunogenicidad

Los fármacos anti-TNF son anticuerpos monoclonales del tipo IgG1. El sistema inmune puede no reconocer como propios los tratamientos biológicos generando ADA, que

Tabla 1 Factores relacionados con la farmacocinética de los fármacos anti-TNF

Factores	Relación con farmacocinética
Sexo	Mayor aclaramiento en varones
Peso	Puede aumentar el aclaramiento con IMC elevado
PCR elevada	Aumenta el aclaramiento
Albúmina baja	Aumenta el aclaramiento
Tipo de enfermedad y actividad	CU podría tener un aclaramiento mayor que EC Actividad inflamatoria mayor aclaramiento
Presencia de ATI	Aumenta el aclaramiento Peores resultados clínicos
Niveles de TNF- α basal altos	Pueden disminuir la concentración de fármaco por un incremento del aclaramiento
Uso concomitante de inmunomoduladores	Disminuye la formación de ATI Reduce el aclaramiento del fármaco

aumentan el aclaramiento del fármaco debido a la formación de inmunocomplejos que se eliminan por el sistema reticuloendotelial.

La formación de los anticuerpos está dirigida contra la región variable F(ab)₂, mejor caracterizada en el caso del infliximab²³, pero se ha descrito la formación de ADA también en caso de adalimumab y certolizumab.

El desarrollo de ADA está influido por varios factores, incluyendo la estructura biológica, el estado inmunológico del paciente, la vía de administración, el esquema de tratamiento (mantenimiento o episódico) y las medicaciones concomitantes²⁴. Debido a ello y a la presencia de distintas técnicas y momentos de la medición, la incidencia de ADA es muy variable en los distintos estudios. La formación de los ATI varía entre un 6-61%^{25,26}. En el estudio ACCENT I en EC se describe la formación de ATI entre un 6-28%, teniendo en cuenta que en un 46% de los pacientes los resultados no fueron concluyentes por la detección de infliximab sérico que interfería con la determinación de ATI mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA)²⁵. En el caso de los anticuerpos antiadalimumab (ATA), en el estudio CLASSIC II de mantenimiento en EC se desarrollaron un 2,6% de ATA en la semana 54²⁷. Sin embargo, en los estudios realizados en enfermedades reumatológicas, sobre todo en artritis reumatoide, se describen cifras de ATA entre 12-17%^{28,29}. En cuanto al certolizumab, en los estudios PRECISE los anticuerpos aparecen entre un 8-9% en la semana 26^{30,31}. Por último, en el estudio PURSUIT de mantenimiento con golimumab en CU, se desarrollaron ATA en el 2,9% de los pacientes⁷.

Como se ha mencionado previamente, la realización de una terapia mantenida en comparación con el tratamiento episódico supone una menor tasa de ADA^{26,32-34}. En un estudio realizado por Hanauer et al. se observó que la formación de anticuerpos era significativamente mayor en aquellos pacientes con tratamiento episódico, siendo de un 30%, con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3287649>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3287649>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)