



Revisión

Interacciones farmacológicas de los anticuerpos monoclonales

José M. Serra López-Matencio^a, Alberto Morell Baladrón^a y Santos Castañeda^{b,*}

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2017

Aceptado el 18 de octubre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Interacciones farmacológicas

Farmacodinamia

Agentes biológicos

Anticuerpos monoclonales

Reacciones adversas

R E S U M E N

Las interacciones farmacológicas de los agentes biológicos no son bien conocidas. Debido a que los fármacos biológicos no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni interactúan con los transportadores transmembrana, existe la percepción de que estos no presentan interacciones medicamentosas con los fármacos de síntesis química. Sin embargo, el aclaramiento de los agentes biológicos puede variar en función de la respuesta inmune o si se modifica la expresión de sus células diana, lo cual puede ocurrir por la acción de muchos agentes químicos. Además, algunos biológicos son capaces de modular la expresión de las enzimas del sistema CYP450. En esta revisión, se proporciona una descripción de las propiedades farmacocinéticas y posibles interacciones de los fármacos biológicos, centrándonos en los anticuerpos monoclonales, y como estos pueden interactuar con las moléculas de síntesis química. Creemos que su conocimiento es importante para los clínicos y afecta a varias especialidades médicas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pharmacological interactions of the monoclonal antibodies

A B S T R A C T

The pharmacological interactions of biological agents are not well known. Because biologic agents are not metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes and do not interact with cell membrane transporters, it is generally perceived that they are free from interactions with small molecule drugs. However, the clearance of biological agents varies depending on the modulation of the immune response or by either increasing or reducing the expression of target cells of the biological agents, which can occur through the action of multiple synthetic chemical agents. Furthermore, some biological agents may modify the metabolism of chemical drugs through their effects on the expression of P450 system enzymes. In this review, we will provide an outline of the pharmacokinetics properties and pharmacologic interactions of biological drugs, focusing on monoclonal antibodies, and how these can interact with chemical synthesis molecules. We believe knowledge of them is important for clinicians and affects multiple clinical specialties.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Adverse reactions

Biologics

Monoclonal antibodies

Pharmacodynamics

Pharmacological interactions

Introducción

Desde que, a mediados de los años 80, salieron al mercado los primeros medicamentos biológicos se han aprobado más de 40 agentes distintos, entre los que se incluyen anticuerpos monoclonales (AcMo), factores de crecimiento, citocinas, proteínas de fusión

y hormonas peptídicas. Estos han revolucionado la farmacoterapia actual de muchas enfermedades: oncológicas, autoinmunes, cardiovasculares o inflamatorias. Tradicionalmente su uso se ha visto limitado en parte debido a su alto coste o a las consecuencias clínicas, muchas veces impredecibles, que estos podían desencadenar, sobre todo debido a sus características inmunogénicas.

En los últimos años, debido en gran medida a la aparición de los fármacos biosimilares y al avance en el conocimiento de su manejo, su uso ha crecido de manera exponencial. De hecho, los AcMo ocuparon en 2014 el sexto puesto en venta de fármacos en todo el mundo¹ y esta tendencia parece ir en aumento como indican los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

numerosos estudios que se están llevando a cabo en la actualidad para el desarrollo de estos fármacos² (tabla 1).

Por lo tanto, los clínicos afrontamos una nueva era en la terapia farmacológica, en un contexto muy diferente en cuanto a las características químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas si lo comparamos con las terapias farmacológicas tradicionales compuestas principalmente a base de pequeñas moléculas (tabla 2). Esto es especialmente relevante en los pacientes polimedcados, en los que tanto los medicamentos biológicos como los de síntesis química pueden sufrir interacciones farmacológicas.

Debido a que estos medicamentos no se metabolizan por la misma vía que los fármacos tradicionales (tabla 3), la percepción general es que este tipo de interacciones no tendrían consecuencias clínicamente significativas. No obstante, el clínico tiene cada vez más agentes biológicos a su disposición, y su utilización en combinación con fármacos de síntesis química, por ejemplo el metotrexato (MTX), o con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR)^{3,4}

o con otros agentes biológicos, como nivolumab o ipilimumab en el tratamiento del melanoma⁵, se ha convertido en práctica habitual. Por ello, es necesario conocer su naturaleza y mecanismos de producción de un modo que permita manejarlas con éxito en la práctica clínica.

Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales

Absorción

Debido a su baja biodisponibilidad oral (son rápidamente degradados por las enzimas proteolíticas o desnaturalizados por el pH ácido del estómago), todos los AcMo aprobados en la actualidad se administran por vía parenteral, bien en infusión intravenosa (iv), por vía subcutánea (sc) o intramuscular (im).

Tras su administración im o sc, la absorción de los AcMo se produce a través del sistema linfático. La alta porosidad de este sistema permite un transporte convectivo de estos por los diferentes

Tabla 1
Anticuerpos monoclonales aprobados en la actualidad (EMA/FDA)

Molécula (nombre comercial)	Año de aprobación	Diana de acción	Tipo de anticuerpo	Indicaciones principales
Abciximab (Reopro [®])	1995	GP1Ib/IIIa	Quimérico	Angina, enfermedad coronaria
Rituximab (MabThera [®] , Rituxan [®])	1998	CD20	Quimérico	Linfomas, EAS
Basiliximab (Simulect [®])	1998	IL2R	Quimérico	Rechazo agudo de órganos
Palivizumab (Synagis [®])	1999	RSV	Humanizado	VRS
Infliximab (Remicade [®])	1999	TNF	Quimérico	EAS
Trastuzumab (Herceptin [®])	2000	HER2	Humanizado	Ca mama, gástrico
Alemtuzumab (MabCampath, Campath-1H [®])	2001	CD52	Humanizado	Esclerosis múltiple
Adalimumab (Humira [®])	2013	TNF	Humano	EAS
Tositumomab-1131 (Bexxar [®])	2003	CD20	Murino	Linfomas
Cetuximab (Erbix [®])	2004	EGFR	Quimérico	Ca cabeza, cuello y colorrectal
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin [®])	2004	CD20	Murino	Linfomas
Omalizumab (Xolair [®])	2005	IgE	Humanizado	Asma, retinitis
Bevacizumab (Avastin [®])	2005	VEGF	Humanizado	Ca recto, colon, mama, CPNM. . .
Natalizumab (Tysabri [®])	2006	α 4-integrin	Humanizado	Esclerosis
Ranibizumab (Lucentis [®])	2007	VEGF	Humanizado	Edema macular
Panitumumab (Vectibix [®])	2007	EGFR	Humano	Ca colorrectal
Eculizumab (Soliris [®])	2007	C5	Humanizado	HPN, SHU, MG
Certolizumab pegol (Cimzia [®])	2009	TNF	Humanizado	EAS
Golimumab (Simponi [®])	2009	TNF	Humano	Ídem
Canakinumab (Ilaris [®])	2009	IL1b	Humano	Ídem
Ustekinumab (Stelara [®])	2009	IL12/23	Humano	EC
Tocilizumab (RoActemra, Actemra [®])	2009	IL6R	Humanizado	AR, Still
Ofatumumab (Arzerra [®])	2010	CD20	Humano	Leucemia, linfomas
Denosumab (Prolia [®])	2010	RANK-L	Humano	Osteoporosis
Belimumab (Benlysta [®])	2011	BlyS	Humano	LES
Ipilimumab (Yervoy [®])	2011	CTLA-4	Humano	Melanoma
Brentuximab vedotin (Adcentris [®])	2012	CD30	Quimérico	Linfomas
Pertuzumab (Perjeta [®])	2012	HER2	Humanizado	Ca mama
Raxibacumab (Abthrax [®])	2013	<i>B. anthracis</i>	Humano	Ántrax
Infliximab biosimilar (Remsima [®] : Inflectra y Flixabi)	2013	TNF	Quimérico	EAS
Ramucirumab (Cyramza [®])	2014	VEGF	Humano	Ca digestivo, pulmón
Vedolizumab (Entyvio [®])	2014	Integrina α 4 β 7	Humanizado	EC, CU
Pembrolizumab (Keytruda [®])	2014	PD-1	Humanizado	Linfoma, melanoma, Ca pulmón
Situximab (sylvant [®])	2014	IL-6	Quimérico	Enfermedad de Castleman
Mepolizumab (Nucala [®])	2015	IL-5	Humanizado	Asma eosinofílica
Alirocumab (Praluent [®])	2015	PCSK9	Humano	Hipercol
Evolocumab (Repatha [®])	2015	PCSK9	Humano	Hipercol
Dinutuximab (Unituxin [®])	2015	GD2	Quimérico	Neuroblastoma
Idarucizumab (Praxbind [®])	2015	Dabigatrán	Humanizado	Reversión efecto dabigatrán
Secukinumab (Cosentyx [®])	2015	IL-17a	Humano	EAS
Daratumumab (Darzalex [®])	2015	CD38	Humano	Mieloma múltiple
Ixekizumab (Talz [®])	2017	IL-17a	Humanizado	Psoriasis
Elotuzumab (Empliciti [®])	2017	SLAMF7	Humanizado	Mieloma múltiple
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	2017	CD20	Humanizado	Leucemia, linfoma

AR: artritis reumatoide; B: bacillus; BlyS: estimulador de linfocitos B; C5: fracción C5 del complemento; Ca: cáncer; CD: clúster de diferenciación; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4: antígeno citotóxico de linfocitos T; CU: colitis ulcerosa; EAS: enfermedades autoinmunes sistémicas; EC: enfermedad de Cröhn; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EpCAM: molécula de adhesión a las células epiteliales; HER: receptor del factor de crecimiento humano epidérmico; Hipercol: hipercolesterolemia; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; IL: interleucina; LES: lupus eritematoso sistémico; MG: miastenia gravis; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PD: muerte programada; RANK-L: ligando del receptor activador de NF- κ B; SHU: síndrome hemolítico urémico; SLAM: molécula de activación de la señal linfocitaria; Still: enfermedad de Still; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VRS: virus respiratorio sincitial.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8762271>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8762271>

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