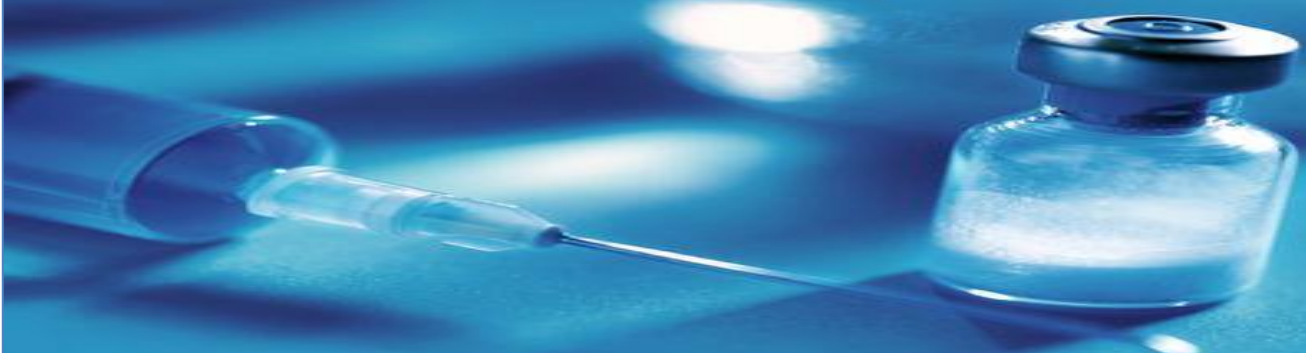




ESTUDIO POBLACIONAL DE LOS NIVELES  
PLASMÁTICOS Y LOS TÍTULOS DE AUTO-  
ANTICUERPOS EN PACIENTES TRATADOS CON  
INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL DE VALME.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

Aurora Mora Martos





## ESTUDIO POBLACIONAL DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS Y LOS TÍTULOS DE AUTO-ANTICUERPOS EN PACIENTES TRATADOS CON INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL DE VALME.

- UNIVERSIDAD DE SEVILLA
- FACULTAD DE FARMACIA
- TRABAJO FIN DE GRADO
- GRADO EN FARMACIA
- AURORA MORA MARTOS
- LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN
- HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME
- MARIA JOSÉ FOBELO LOZADO. NURIA MUÑOZ  
MUÑOZ.
- TRABAJO DE CARÁCTER EXPERIMENTAL

## RESUMEN

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF-alfa, utilizado en diversas enfermedades con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, como Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y artritis reumatoide (AR). Al ser un fármaco biológico, producido mediante tecnología del ADN recombinante, tiene el riesgo inherente de producir inmunogenicidad; por tanto, un gran número de pacientes sufren pérdida de respuesta al tratamiento al desarrollar anticuerpos contra el fármaco.

Ante esta situación, la monitorización personalizada, además de detectar el posible fallo terapéutico por la aparición de anticuerpos, añade un parámetro objetivo a los criterios clínicos de respuesta, adaptando la cantidad de fármaco a la respuesta del paciente, lo que conlleva una mayor eficacia coste-efectiva.

El objetivo de este trabajo es analizar la concentración sérica mínima de IFX y los niveles de anticuerpos antiinfluximab (AcIFX) en pacientes diagnosticados de EC, CU y AR en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla. Metodología: se realizó un estudio observacional y retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de EC, CU y AR, en tratamiento con IFX en fase de mantenimiento. La técnica utilizada fue el ELISA puente, Promonitor<sup>®</sup>. Las concentraciones consideradas óptimas fueron 3-7 mcg/mL en EC y CU y >2,5 mcg/mL en AR. Resultados: un 23-40% de muestras presentaron concentraciones séricas óptimas. Se detectaron AcIFX en un 13,3-17,4%. La utilización de FAMEs se asocia con mayores niveles de fármaco y menor presencia de anticuerpos (en terapia combinada AcIFX 7%, en monoterapia 10,4%). La utilización de otros biológicos previos a IFX se relaciona con más presencia de AcIFX y niveles séricos indetectables. Conclusión: la monitorización farmacocinética de fármacos biológicos es considerada una nueva herramienta objetiva de ayuda en la toma de decisiones farmacoterapéuticas, sin embargo existe aún mucha incertidumbre que hacen necesario continuar realizando estudios para optimizar su utilidad.

**PALABRAS CLAVES:** Infliximab, anticuerpo, monitorización, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	10
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EC Y CU).....	14
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIRE.....	20
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento de enfermedades mediadas por procesos inmunes y enfermedades oncológicas. (Brinks et al., 2011; Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Estos fármacos son producidos mediante tecnología del ADN recombinante a partir de células u organismos vivos. En general, van dirigidos frente a moléculas presentes en la superficie de linfocitos T, linfocitos B, o a diferentes citocinas o sus receptores. (García Ruiz de Morales et al., 2016)

Los diferentes tipos de fármacos biológicos incluyen: hormonas como la insulina, eritropoyetina y hormona del crecimiento; productos sanguíneos como los empleados en la hemofilia; inmunomoduladores como el interferón beta usado en la esclerosis múltiple; vacunas; anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer. (Asebio-Asociación Española de Bioempresas, 2014)

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas en forma de Y compuestas por dos cadenas pesadas y ligeras idénticas que forman dos regiones, la región de unión al antígeno (Fab) determina la afinidad y la especificidad, y la región constante (Fc) tiene función efectora al unirse al receptor Fc en las células. Todos los anticuerpos terapéuticos son IgG1. (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Los primeros anticuerpos utilizados fueron de origen murino (sufijo –omab). Progresivamente se remplazaron regiones por secuencias humanas para disminuir la inmunogenicidad, obteniendo así los quiméricos (sufijo –ximab), los humanizados (sufijo –zumab) y los totalmente humanizados (sufijo –umab). (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Una de las características diferenciales fundamentales entre los fármacos de síntesis química y los biológicos, aparte de la mayor dificultad en el proceso de producción y poseer una estructura molecular mucho más compleja y de mayor tamaño, es su riesgo inherente de producir inmunogenicidad, debido precisamente a su origen. (Asebio-Asociación Española de Bioempresas, 2014)

La inmunogenicidad se define como la capacidad de un compuesto de inducir una respuesta inmune. En las terapias biológicas se traduce en el desarrollo de anticuerpos contra los fármacos, los cuales se denominan anticuerpos anti-drogas (ADA) o anticuerpos anti-fármacos (AAF). Estos no necesariamente causan efectos adversos, pero pueden tener implicaciones clínicas que conllevan a la pérdida de eficacia, neutralización de la contraparte endógena o efectos generales en el sistema inmune como reacciones anafilácticas, siendo la mayor desventaja de estas terapias. (Brinks et al., 2011)

Existen dos tipos de anticuerpos contra estos fármacos biológicos, los neutralizantes que se unen al sitio activo de la proteína terapéutica e inhiben su función, y los no neutralizantes que se unen a un sitio diferente y por tanto no afectan a su actividad intrínseca (figura 1). Ambos pueden cambiar la farmacocinética debido a que los AAF pueden unirse a los fármacos formando inmunocomplejos que son eliminados de la circulación rápidamente, de esta forma, pueden acelerar el aclaramiento y afectar la eficacia terapéutica. (Schellekens, 2002; Brinks et al., 2011).

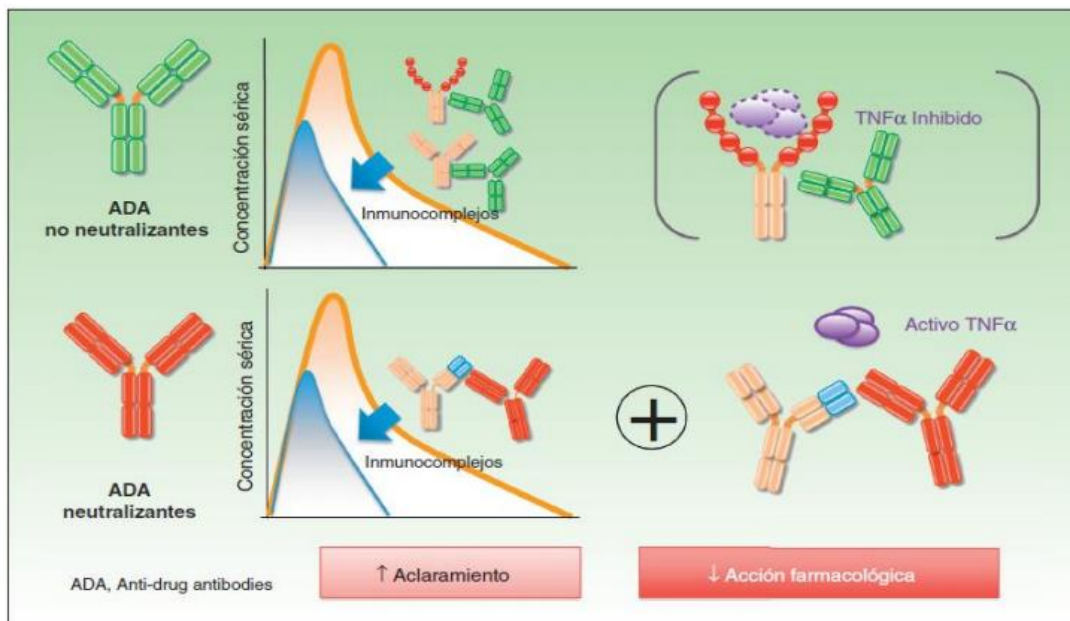


Figura 1. Eliminación del fármaco a través del aclaramiento acelerado. (Carrascosa, 2013)

La inmunogenicidad depende de la estructura de la proteína, el estado de agregación del producto y las características del paciente, entre ellas, la genética. También influye la vía de administración, siendo más inmunógena la subcutánea o intradérmica, y menos la intramuscular y la intravenosa respectivamente. Menores dosis y mayor frecuencia de administración están más asociadas con la aparición de inmunogenicidad, siendo mayor en la administración a demanda que en dosis continuas. (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016; Piel Latinoamericana, 2013).

El uso generalizado de los fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral o TNF (anti-TNF) empezó en 1998 cuando un estudio de Feldmann describió que el TNF está en la cúspide de la cascada proinflamatoria y que bloqueando esta citoquina se podría influir en la expresión de todas la demás, tanto pro como anti-inflamatorias. (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016; Feldmann y Maini, 2010).

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es un mediador del sistema inmune frente a infecciones y un potente inductor de la inflamación en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o psoriasis. Estas enfermedades crónicas presentan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que las padecen. Son patologías frecuentes, que se presentan clínicamente con un patrón de fases de brotes y de remisión de la actividad. La prevalencia aproximada en nuestro país de 0,30-1,06% para artritis reumatoide (AR) y espondiloartropatías (EA), 0,20% para enfermedad de Crohn (EC), 0,08% para colitis ulcerosa (CU) y 1,40% para psoriasis. (Elberdín Pazos et al., 2014).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF-alfa. Posee una secuencia de péptidos que es 75% humana y 25% de ratón (Emi Aikawa et al., 2010). Los principales procesos catabólicos responsables de su biodisponibilidad no tienen lugar en hígado ni riñón, como es habitual, sino en las células del sistema retículo endotelial. Mediante los receptores FC para IgG se lleva a cabo la endocitosis en fase líquida y la posterior degradación lisosomal. También intervienen los receptores neonatales Fc para IgG que regulan el transporte de IgG a través de los epitelios y el

turn-over, resultando en una recirculación de vuelta hacia la superficie celular y un escape de la degradación, lo que explica que tenga un tiempo de vida media de 8-9.5 días (estado estacionario 9 semanas). Polimorfismos en estos receptores condicionan diferencias entre individuos. (García Ruiz de Morales et al., 2016; Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

El Infliximab está indicado en artritis reumatoide (3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera (periodo de inducción) y posteriormente 3 mg/kg cada 8 semanas (periodo de mantenimiento)), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis alquilosante, artritis psoriásica y psoriasis (5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera (periodo de inducción), y posteriormente 5 mg/kg cada 8 semanas (periodo de mantenimiento)).(CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS)

Los fármacos quiméricos tienen una mayor capacidad de inducir inmunogenicidad en comparación con fármacos completamente humanos. Así, existe una prevalencia de anticuerpos anti-infliximab de tipo neutralizante que varía de un 12% a un 44% en los pacientes con Artritis Reumatoide y parece ser inversamente proporcional al nivel de infliximab sérico y a la respuesta terapéutica (Emi Aikawa et al., 2010). Evaluar la presencia de AAF es un requerimiento de la Agencia Europea de Medicamentos previo a su autorización y comercialización (García Ruiz de Morales et al., 2016).

A pesar de la especificidad y eficacia de este fármaco, muchos pacientes muestran una respuesta primaria insuficiente (fracaso primario), y otros pueden perder la respuesta a lo largo del tratamiento (fracaso secundario). La determinación de los niveles séricos del fármaco y de AAF puede contribuir a mejorar la dosificación personalizada, constituyendo una herramienta objetiva para el clínico y una mejora para el resultado coste-efectivo del sistema sanitario. Esta monitorización personalizada (therapeutic drug monitoring o TDM) consiste en relacionar la respuesta clínica a un fármaco con un parámetro medible en suero, normalmente la concentración de fármaco o de AAF, con



objeto de realizar el seguimiento de la actividad clínica de un medicamento. (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Varios puntos justifican la realización de la TDM para infliximab en estas patologías. En primer lugar, normalmente existe una asociación entre niveles de fármaco y respuesta clínica. El estudio de (Paul et al., 2013) demuestra que el monitoreo de fármacos terapéuticos de IFX predice fuertemente la probabilidad de lograr la cicatrización de la mucosa después de la intensificación de la dosis de IFX en EC y CU. Otro punto a favor es que esta práctica puede repercutir en un importante ahorro económico: el estudio de (Plasencia et al., 2015) demuestra que una disminución de dosis mediante monitorización en comparación con la práctica clínica habitual consigue en algunos fármacos hasta el 53% de ahorro manteniendo la misma eficacia clínica.

Por último, la aparición de inmunogenicidad reduce la respuesta terapéutica de los fármacos. En un estudio realizado en 1956 pacientes con AR, psoriasis y EC tratados con IFX y ADL, se concluyó que los pacientes que desarrollaban anticuerpos tenían peor respuesta clínica al anti-TNF y que la inmunosupresión concomitante disminuía su formación. (Garcês et al., 2013).

De esta forma la TDM es considerada una herramienta más de ayuda en la toma de decisiones farmacoterapéuticas, complementando la valoración clínica, pruebas de imagen y de laboratorio. Los resultados de los niveles séricos de fármaco y anticuerpos anti fármaco junto con la situación clínica del paciente permiten establecer las posibles causas de fallo al tratamiento y redirigir la estrategia terapéutica de una manera más objetiva. (Ding et al., 2016; Curso Universitario SEFH de Farmacoterapia en Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas).

Para establecer cuáles son los intervalos óptimos de niveles séricos de infliximab, se han realizado diferentes estudios. Así, se ha considerado óptimo, en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa el intervalo entre 3-7 mcg/mL y un nivel mayor a 2,5 mcg/mL para pacientes con AR. (Van Den Bemt et al., 2013; Vande Casteele et al., 2015).

De esta forma, cuando el paciente presenta una mala evolución clínica por pérdida o falta de respuesta al tratamiento, los diferentes escenarios que se pueden dar serían:

- Niveles séricos adecuados, no presencia de anticuerpos (fallo farmacodinámico): aproximadamente un 30% de pacientes no respondedores presentan niveles altos de fármaco, por lo que se deduce que éstos tienen una ruta patogénica diferente a la vía del TNF, por lo que el fármaco no es efectivo y sería conveniente un cambio de diana terapéutica (fármaco con otro mecanismo de acción). (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).
- Niveles séricos bajos o indetectables, presencia de anticuerpos (fallo por inmunogenicidad): se recomienda cambiar de fármaco antiTNF. (Afif et al., 2010).
- Niveles séricos bajos, sin presencia de anticuerpos (fallo farmacocinético): el fármaco podría presentar un mayor aclaramiento por diferentes factores relacionados con el paciente, tales como la actividad de la enfermedad, peso, edad, niveles de albúmina... La estrategia a seguir podría ser un incremento de la pauta posológica o un cambio de fármaco. (Ding et al., 2016).

Sin embargo, la interpretación de los niveles séricos hay que realizarla con cautela puesto que la relación de éstos con los resultados es compleja; así existen estudios prospectivos que también han demostrado que hay pacientes que siguen en remisión clínica a pesar de bajos niveles (Moore et al., 2016); lo que podría explicarse porque la evolución de la enfermedad (con brotes y en remisión) no está siendo modificada por el fármaco.

Actualmente esta monitorización de fármacos biológicos, tales como infliximab, es una técnica novedosa que se está incorporando de forma paulatina a la práctica clínica hospitalaria, por lo que se hace necesario aportar datos que aumenten la evidencia científica disponible hasta el momento.

## OBJETIVO

Analizar la concentración sérica mínima (C min) de IFX y los niveles de anticuerpos antiinfliximab (AcIFX) en pacientes diagnosticados de AR, EC y CU en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla

## METODOLOGÍA

Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyen pacientes adultos en tratamiento con IFX en fase de mantenimiento, diagnosticados de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, a los que se les ha realizado una o varias determinaciones de niveles de fármaco (C min) y anticuerpos anti-fármacos desde marzo 2016 hasta marzo 2017.

Las variables recogidas fueron: diagnóstico, edad, sexo, peso, duración del tratamiento, intervalo posológico de en el momento de la extracción, concentración sérica de IFX mínima, anticuerpos anti-fármaco, empleo concomitante de fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs), tratamiento biológico anterior y pauta posológica prescrita.

La fecha de la última administración del fármaco y la fecha de extracción de suero se tuvo en cuenta para conocer el intervalo posológico en el momento de la extracción. Es de tener en cuenta que, en algunos casos, este intervalo no coincide con el prescrito.

La recogida de muestras se realizó en la unidad de día de los Servicios de Reumatología y Digestivo respectivamente; para obtener la concentración valle, la extracción se realizó justo antes de la administración de la siguiente dosis de IFX.

La técnica utilizada para la determinación de los niveles de fármaco y AcIFX fue el ELISA puente, Promonitor<sup>®</sup>.

El ELISA se basa en el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los componentes (antígeno o anticuerpo) marcado con una enzima e insolubilizado sobre un soporte (inmunoabsorbente) la reacción antígeno-anticuerpo quedará inmobilizada y, por tanto, será fácilmente revelada mediante la adición de un sustrato específico que al actuar la enzima producirá un color observable a simple vista o cuantificable mediante el uso de un espectrofotómetro o un colorímetro. (ELISA Protocolo Técnicas Cultek, 2006).

El ELISA tipo Sándwich consta de las siguientes etapas:

- Fijación al soporte insoluble de anticuerpos específicos del agente a detectar. Lavado para eliminar los anticuerpos fijados deficientemente o no fijados.
- Adición de la muestra problema (sangre, suero, plasma, etc.), de tal forma que si está presente el agente de diagnóstico (antígeno), reaccionará específicamente con los anticuerpos fijados al soporte. Lavado para eliminar los antígenos que no hayan reaccionado y los restos de la muestra no fijados.
- Adición de anticuerpos específicos del antígeno a detectar (deben tener un epítipo diferente de los anticuerpos con los que se han tapizado el soporte) conjugados con una enzima, los cuales reaccionan con los antígenos añadidos con la muestra problema y que se encuentran fijados a los anticuerpos. Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado.
- Adición de un sustrato sobre el que sea capaz de actuar la enzima marcadora. Se puede parar la reacción si se desea.
- Lectura visual o colorimétrica del producto final coloreado.

(ELISA Protocolo Técnicas Cultek, 2006).

Hay que tener en cuenta que el ELISA puente sólo detecta los anticuerpos cuando están en exceso sobre la concentración de fármaco, pues en presencia de fármaco en cantidades más altas que los AAF, éstos se acomplejarán con el fármaco y no se detectarán. Esto es lo que se ha llamado “interferencia del fármaco”. Por ello, para maximizar su detección, es necesario realizar la determinación en el valle, cuando los niveles plasmáticos del fármaco son mínimos. (Pascual-Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016; Hart et al., 2011; García Ruiz de Morales et al., 2016).

La recogida de datos se realizó a través de: la estación clínica de DIRAYA del hospital y los programas de dispensación del servicio de Farmacia, a pacientes externos (DPE Dominion®) y a pacientes ambulatorios (DPA Dominion®).

Los datos de los pacientes con artritis reumatoide se recogieron de forma independiente a los datos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Tras el registro de los datos mediante Microsoft Excel se establecieron los siguientes criterios de exclusión de muestras:

- Toma de la muestra en el momento de inducción
- Obtención de resultados semejantes tras la repetición del análisis de pacientes que mantienen la misma pauta posológica.
- Error en la medición
- Extracción de la muestra  $\pm 7$  días de la pauta prescrita.

La concentración sérica de infliximab que se ha considerado óptima en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa es de 3-7 mcg/mL y  $>2,5$  mcg/mL en pacientes con AR.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EC y CU), a las 117 muestras de 68 pacientes recogidas inicialmente se le aplicaron los criterios de exclusión quedando finalmente 86 muestras de 66 pacientes para analizar.

En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, a las 23 muestras de 19 pacientes recogidas inicialmente se le aplicaron los criterios de exclusión quedando finalmente 15 muestras de 15 pacientes para analizar.

El total de pacientes incluidos fue de 81 (53 con enfermedad de Crohn, 13 con colitis ulcerosa y 15 con artritis reumatoide) (figura 2). La edad media de los pacientes con EII fue de 37,8 años y la de los pacientes con AR de 59,5 años. De los 81 pacientes, 39 fueron mujeres. El peso medio fue de 72,9Kg para EII y de 67,6 Kg para AR. La duración media del tratamiento para los pacientes con EC y CU fue de 42,39 meses y para los pacientes con AR fue de 85,68 meses.

En cuanto a la edad, es considerada como uno de los factores que influyen en la inmunogenicidad, sin embargo, estudios realizados con infliximab muestran tasas similares (10-15 %) de producción de anticuerpos en la población pediátrica y en pacientes de edades más avanzadas. (Hämäläinen et al., 2013).

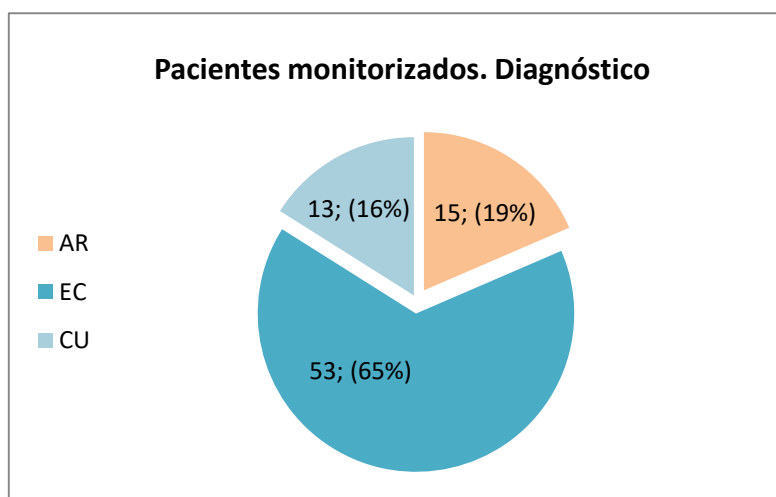


Figura 2

## PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EC Y CU)

El total de 86 muestras se dividió en 4 grupos según la concentración sérica de infliximab: nivel de infliximab  $<0,01$  mcg/mL (límite de detección), nivel  $<3$  mcg/mL, nivel 3-7 mcg/mL (rango de concentraciones consideradas óptimas (Vande Casteele et al., 2015)) y nivel  $>7$  mcg/mL.

El número de muestras totales correspondiente a cada grupo de concentración de infliximab y su relación con la presencia o no de AcIFX se muestra en la tabla 1. Este total aparece desglosado en la cantidad de muestras con y sin detección de AcIFX (límite de detección 2 U/mL).

Tabla 1

Cmín	$<0,01$ mcg/mL	$<3$ mcg/mL	3-7 mcg/mL	$>7$ mcg/mL	TOTAL
Nº Muestras	21	30	20	15	86
AcIFX $< 2$ U/mL	6	30	20	15	71
AcIFX $> 2$ U/mL	15	0	0	0	15

La figura 3 muestra de manera visual la cantidad y el porcentaje de muestras pertenecientes a cada grupo de concentración de IFX. Tan solo un 23% del total de muestras para EII corresponden a la concentración sérica considerada óptima (3-7 mcg/mL); concretamente el 59% de las muestras presentaban niveles inferiores.

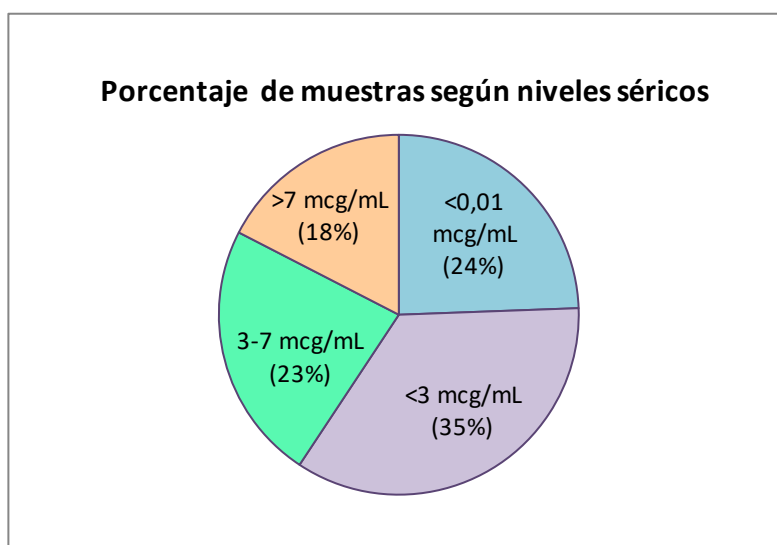


Figura 3

Los AcIFX se detectaron en el 17,4% de las muestras totales, todas ellas presentaron una  $C_{mín}$  indetectable ( $C_{mín} < 0,01 \text{ mcg/mL}$ ), figura 4. Esto es debido a que el método de análisis ELISA sólo detecta los anticuerpos cuando están en exceso sobre la concentración de fármaco. Cuando hay AcIFX libres, todas las moléculas de fármaco se encuentran unidas a estos, por lo que la concentración sérica de IFX es indetectable (nivel  $< 0,01 \text{ mcg/mL}$ ).

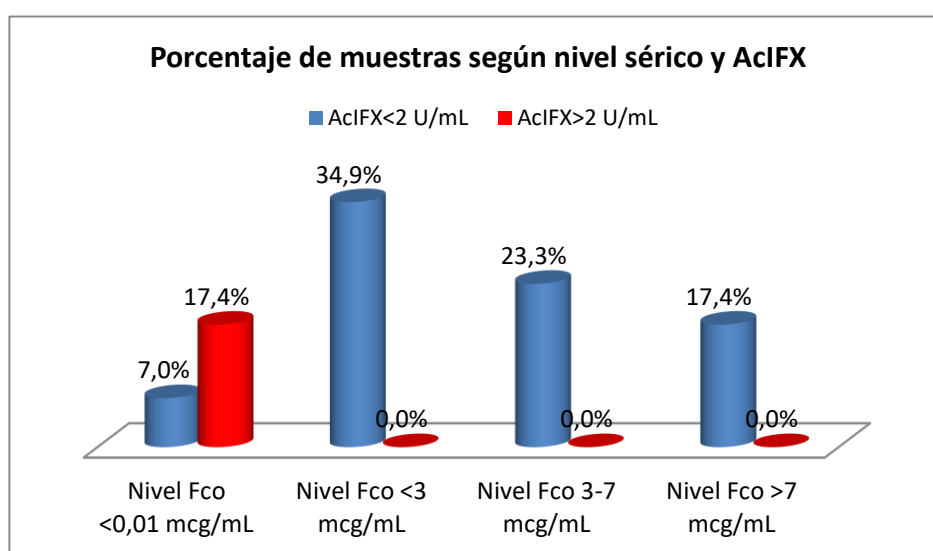


Figura 4

De las 86 muestras de EII, 42 (48,8%) corresponden a pacientes en terapia combinada con fármacos biológicos (FAMEs). El FAME más utilizado fue azatioprina (69%), seguido de metotrexato en el 31% de los pacientes. En la figura 5 se muestra el porcentaje de muestras totales correspondientes a pacientes en terapia combinada dentro de cada nivel sérico.



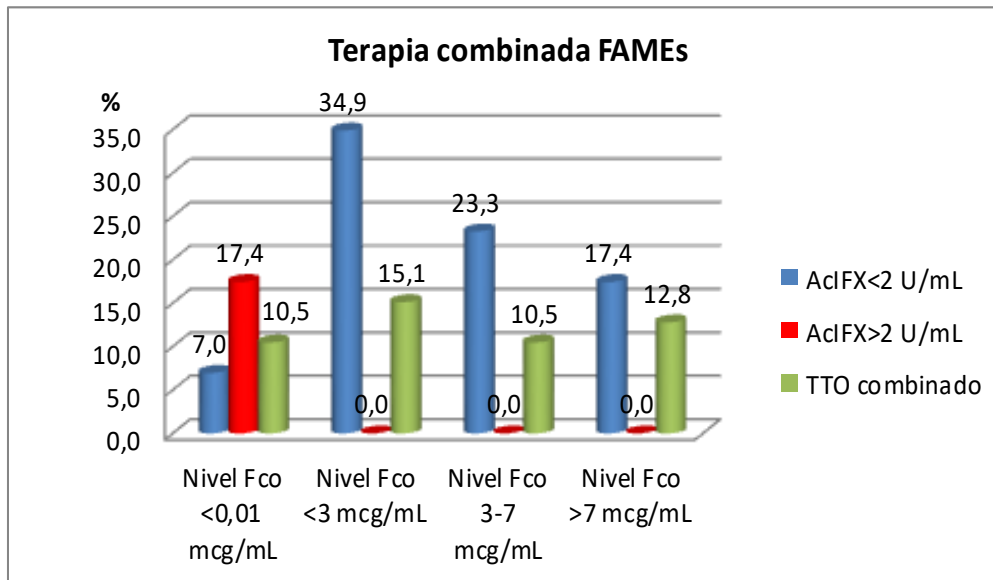


Figura 5

Las tasas de formación de AcIFX son del 7% en los pacientes tratados con inmunomoduladores, frente al 10,4% en los pacientes tratados con IFX en monoterapia, figura 6. Estos resultados se ven respaldados en el estudio de (Lichtenstein et al., 2009) dónde el análisis post-hoc de los ensayos clínicos aleatorizados mostró presencia de AcIFX en el 10-20 % de los pacientes en monoterapia, frente al 2-7 % de los pacientes en tratamiento concomitante. A su vez, el estudio de (Lee et al., 2012) muestra que la terapia concomitante con inmunomoduladores se asocia a una menor formación de anticuerpos, con una disminución del riesgo de desarrollar AcIFX de hasta el 50% en algunos estudios. (López-Ibáñez y Marín-Jiménez, 2016).

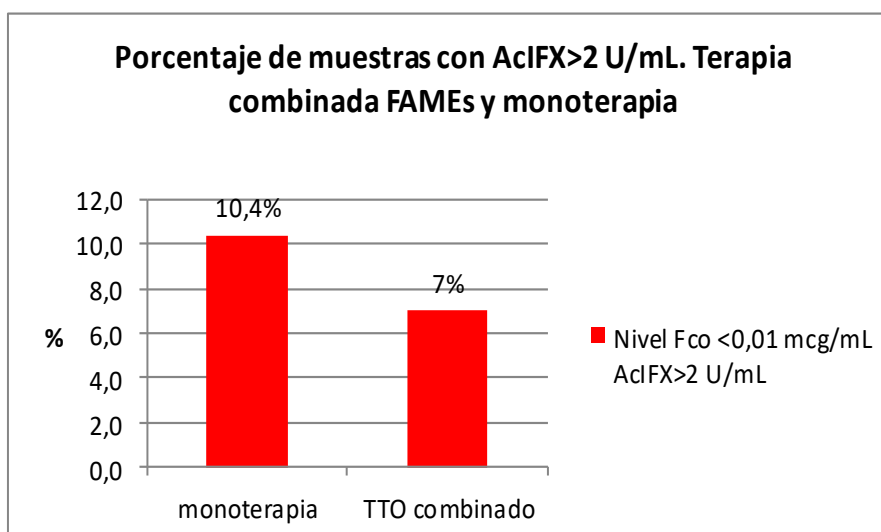


Figura 6

Igualmente, la relación porcentual entre pacientes con terapia combinada y pacientes en monoterapia dentro de cada nivel se ve representada en la figura 7. A medida que va aumentando el porcentaje de pacientes en tratamiento con FAMEs se obtienen mayores concentraciones séricas de IFX. Tanto es así que en las muestras en las que se ha obtenido un nivel de IFX >7 mcg/mL, el 73,3% de ellas corresponden a pacientes en terapia combinada con FAMEs.

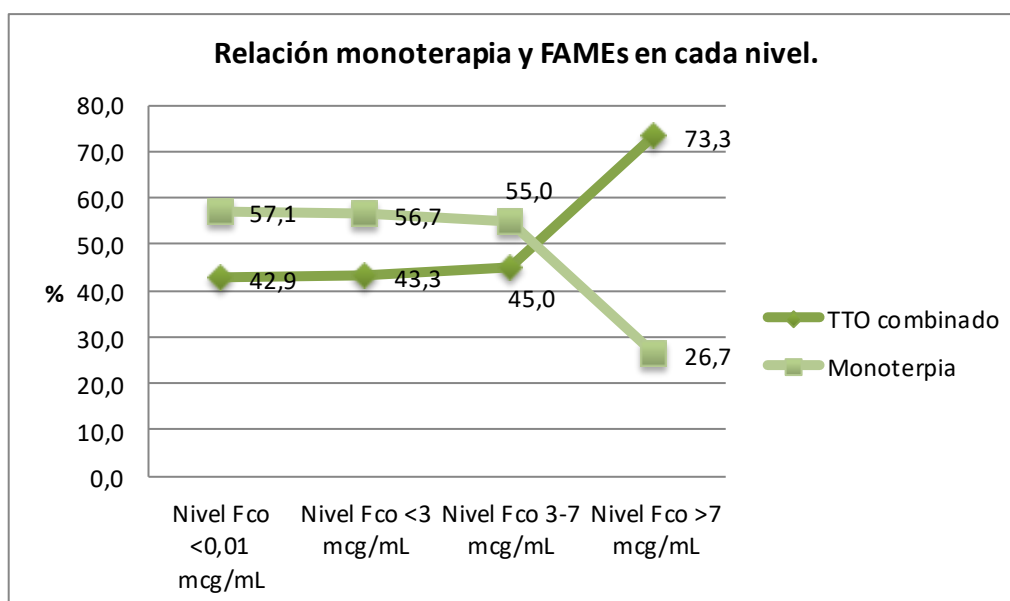


Figura 7

Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en el estudio de (Colombel et al., 2010), el cual muestra que la combinación de infliximab y azatioprina mejoró la tasa de remisión clínica libre de corticosteroides, ya que los niveles de infliximab aumentaron para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado en comparación con el infliximab o con el inmunosupresor en monoterapia. En la semana 30, los niveles mínimos de infliximab fueron de 3,5 µg/mL para los pacientes que recibieron tratamiento con 2 fármacos, frente a 1,6 µg/mL para infliximab en monoterapia, subrayando aún más la relación entre los niveles óptimos de fármaco y la respuesta obtenida en el tratamiento combinado. Los mismos resultados se obtuvieron en el estudio de (Klotz et al., 2007) en el cual la co-medicación con metotrexato retrasó la disminución de las concentraciones séricas de infliximab.

En relación a la utilización de otros fármacos biológicos previos a IFX, 15 pacientes (17,4%) presentaron un tratamiento anterior con adalimumab, 1 paciente (1,2%) con etanercept (por diagnóstico de espondiloartritis) y 2 pacientes (2,3%) con adalimumab en primera línea, seguido de ustekinumab en segunda línea. Si se relacionan los niveles séricos obtenidos con la terapia biológica previa del paciente, se observa que la mayoría de los pacientes con terapia biológica previa y por tanto con mayor evolución de la enfermedad, son los que tienen más niveles indetectables y presencia de AcIFX (33,3%) (figura 8).

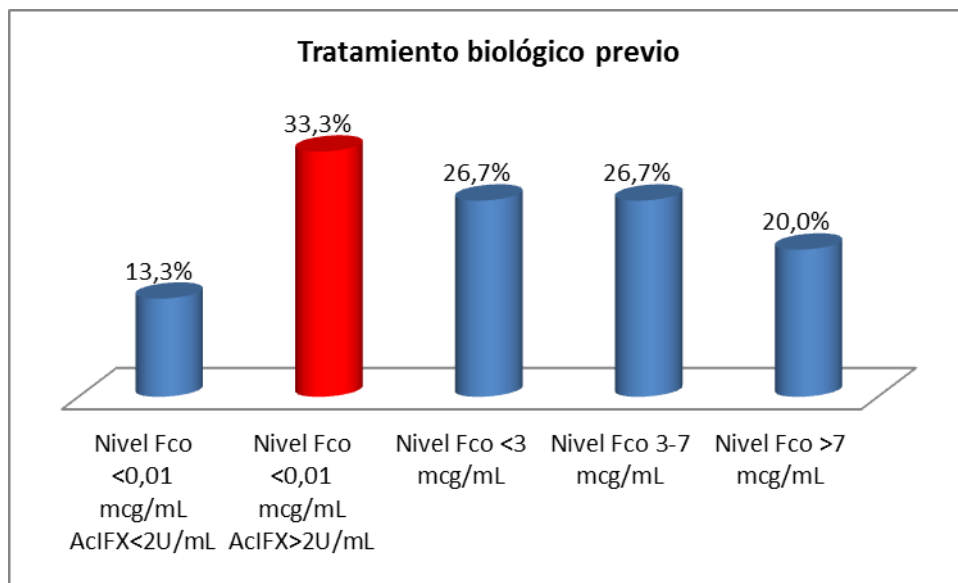


Figura 8

Las diferentes pautas posológicas que siguen los pacientes en cada nivel se muestran en la figura 9. La mayoría de pacientes (62,8%) están en tratamiento de mantenimiento con la pauta habitual, 5 mg/kg cada 8 semanas. La pauta intensificada consiste en aumentar la dosis (hasta 10 mg/Kg) y/o disminuir el intervalo (normalmente a 7 semanas), y la optimizada en aumentar el intervalo de administración hasta 12 semanas. No se detecta una relación directa entre las diferentes pautas posológicas y las concentraciones séricas de infliximab obtenidas. Lo que sí se puede observar es que no hay ninguna muestra con tratamiento optimizado que haya obtenido una concentración de infliximab >7 mcg/mL.

Es de destacar, que el mayor porcentaje de pacientes que recibe una pauta optimizada (10,5%), presenta niveles de IFX bajos (<3 mcg/mL) y no presenta AcIFX. La instauración de una pauta habitual en estos pacientes, podría aumentar la concentración sérica de IFX.

Una baja concentración de IFX sin presencia de AcIFX (nivel IFX <3 mcg/mL), puede ser debida a un aumento del aclaramiento (fallo farmacocinético), lo que puede llevar a una mala evolución clínica. En estos casos, la estrategia a seguir es un incremento de la pauta posológica o un cambio de fármaco (Ding et al., 2016). Junto con la valoración clínica y las adecuadas pruebas de imagen y laboratorio, se podría redirigir la estrategia terapéutica, en el caso de pacientes con pauta intensificada (5.8%), hacia un cambio de fármaco, y en el caso de pacientes con pauta habitual (18,6%) hacia una pauta intensificada.

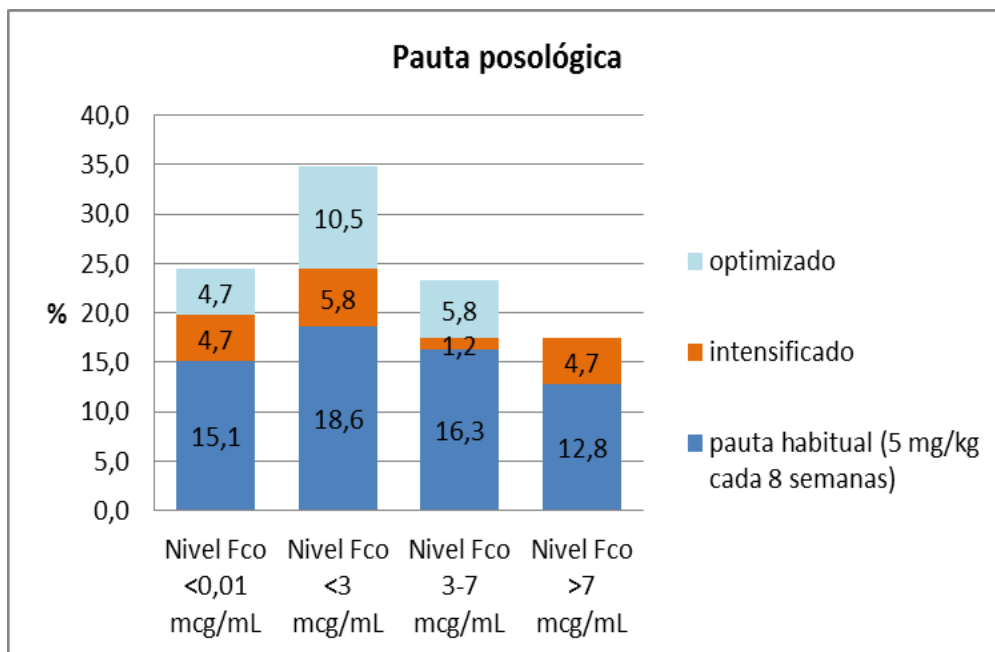


Figura 9

## PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIRE

El total de 15 muestras se dividió en 3 grupos según la concentración sérica de infliximab: nivel de infliximab  $<0,01$  mcg/mL (límite de detección), nivel  $<2,5$  mcg/mL, y nivel  $\geq 2,5$  mcg/mL (concentración considerada óptima (Vande Castele et al., 2015)).

El número de muestras totales correspondiente a cada grupo de concentración de infliximab y su relación con la presencia o no de AcIFX se muestra en la tabla 2. Este total aparece desglosado en la cantidad de muestras con y sin detección de AcIFX (límite de detección 2 U/mL).

Tabla 2

Cmín	$<0,01$ mcg/mL	$<2,5$ mcg/mL	$\geq 2,5$ mcg/mL	TOTAL
Nº Muestras	4	5	6	15
AcIFX $<2$ U/mL	2	5	6	13
AcIFX $>2$ U/mL	2	0	0	2

La figura 10 muestra de manera visual la cantidad y el porcentaje de muestras pertenecientes a cada grupo de concentración de IFX. Un 40% del total de muestras para AR corresponde a la concentración sérica considerada óptima ( $\geq 2,5$  mcg/mL), obteniendo en un 60% de las muestras niveles inferiores. Este resultado presenta relación con el estudio de EII, en el que se obtienen niveles inferiores a los óptimos en un 59% de las muestras.

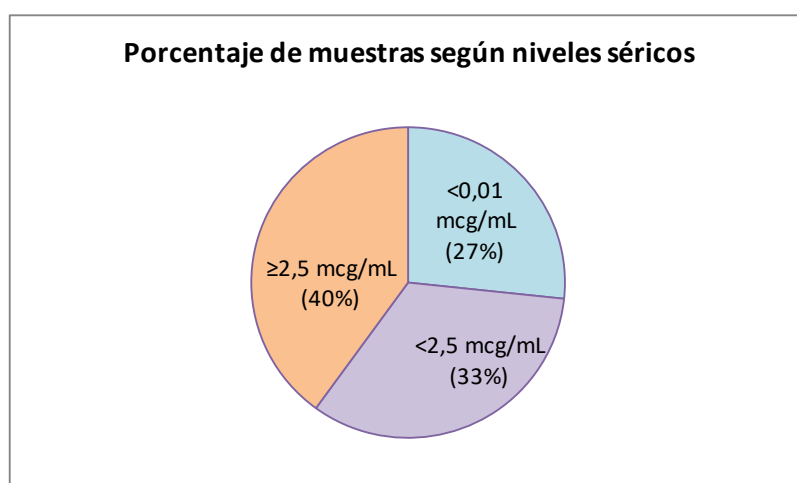


Figura 10

Los AcIFX se detectaron en el 13,3% de las muestras totales, todas ellas presentaron una  $C_{mín}$  indetectable ( $C_{mín} < 0,01$  mcg/mL), figura 11. Esto es debido a las interferencias en la técnica analítica utilizada (ELISA) explicadas anteriormente.

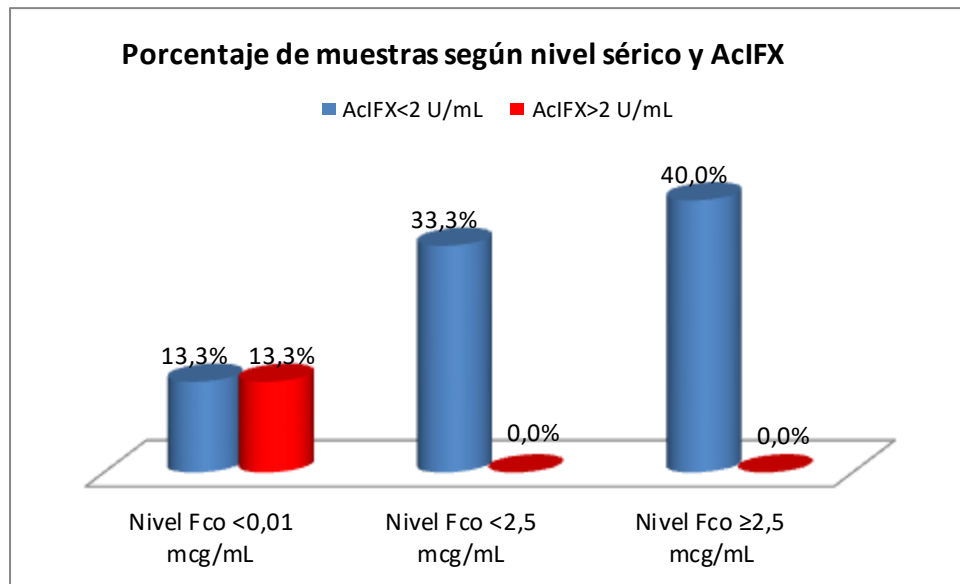


Figura 11

El total de muestras corresponde a pacientes en terapia combinada con fármacos biológicos (FAMEs). El FAME más utilizado fue metotrexato (60%), seguido de leflunomida en el 33,3% de pacientes, siendo la combinación de metotrexato y leflunomida la de menor frecuencia de uso (6,7%).

En relación a la utilización de otros fármacos biológicos previos a IFX, sólo 2 pacientes (13,3%) presentaron un tratamiento previo, ambos con etanercept. Si se relacionan los niveles séricos obtenidos con la terapia biológica previa del paciente, se observa que los pacientes presentan niveles inferiores a los óptimos, presentando en el 50% niveles indetectables y AcIFX (figura 12).

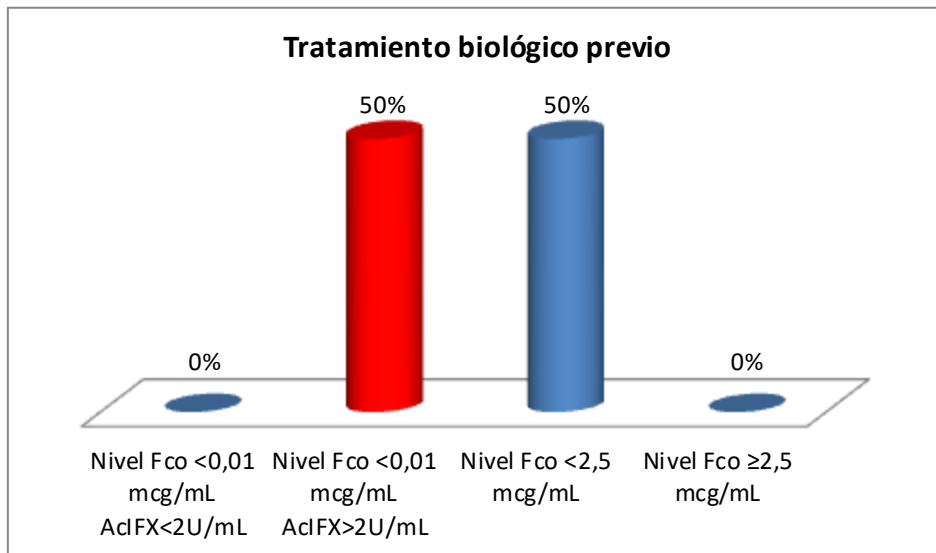


Figura 12

Las diferentes pautas posológicas que siguen los pacientes en cada nivel se muestran en la figura 13. La mayoría de pacientes (73.3%) están en tratamiento de mantenimiento con la pauta habitual, 5 mg/kg cada 8 semanas. Al igual que ocurre en EII, el mayor porcentaje de pacientes con tratamiento optimizado (13,3%), presenta niveles de IFX bajos y no presenta AcIFX. Junto con la valoración clínica y las adecuadas pruebas de imagen y laboratorio, se podría redirigir la estrategia terapéutica hacia una intensificación del tratamiento.

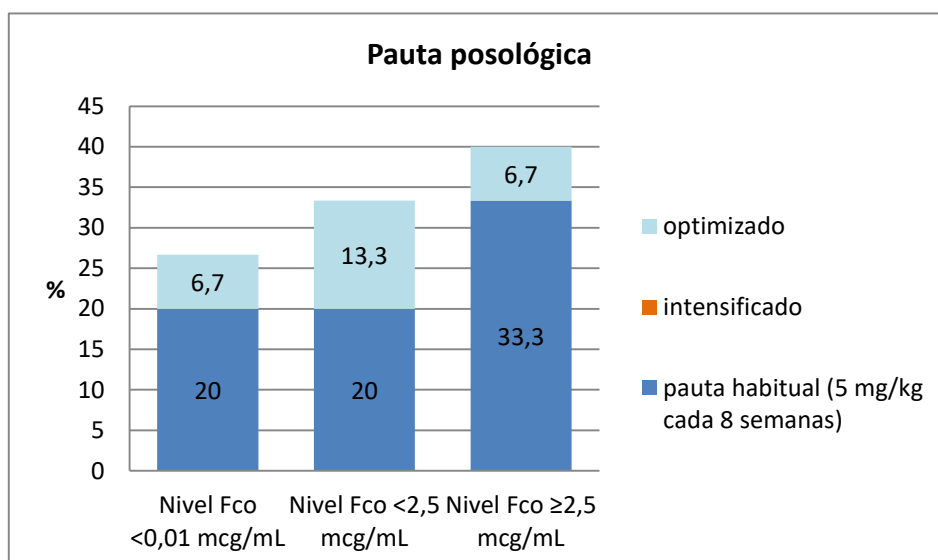


Figura 13

## CONCLUSIONES

Los fármacos anti-TNF, pese a su riesgo de producir inmunogenicidad, han supuesto una mejora decisiva en los tratamientos para enfermedades como CU, EC y AR. Ante la falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta a lo largo del tratamiento, se hace necesaria una herramienta objetiva complementaria a la práctica clínica, la monitorización de fármacos biológicos.

Existe una relación directa entre concentración de fármaco y efecto biológico. La determinación de la  $C_{mín}$  de infliximab y los AcIFX ayuda a conocer las posibles causas de la falta de respuesta al tratamiento. Un porcentaje del 17,4 y 13,3% en EII y AR respectivamente, presenta niveles de fármaco infraterapéuticos y AcIFX, lo que puede deberse a un fallo por inmunogenicidad. Niveles séricos bajos sin presencia de anticuerpos se obtienen en un 34,9% para EII y en un 33,3% para AR, lo que puede indicar un fallo farmacocinético.

A su vez, la terapia combinada con inmunomoduladores se ve asociada a una menor formación de anticuerpos y mayores niveles de fármaco, en contraposición, pacientes que han recibido un tratamiento biológico previo, obtienen más cantidad de AcIFX y niveles séricos bajos.

No obstante, son necesarios estudios con un número superior de pacientes, en los que se incluya parámetros como actividad clínica y respuesta al tratamiento, para hacer de la monitorización una estrategia eficiente y rentable que pueda realizarse de forma sistemática en la práctica clínica diaria.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Afif W, Loftus E V, Faubion WA, Kane S V, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical Utility of Measuring Infliximab and Human Anti-Chimeric Antibody Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(5): 1133–9.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Junio 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
3. Asebio-Asociación Española de Bioempresas. Medicamentos biológicos. 2014 {en línea}. {Consultado en Julio 2017}. Disponible en: [http://www.asebio.com/es/documents/ProductosbiologicosASEBIO\\_maquetado.pdf](http://www.asebio.com/es/documents/ProductosbiologicosASEBIO_maquetado.pdf).
4. Van Den Bemt BJJ, Den Broeder AA, Wolbink GJ, Van Den Maas A, Hekster YA, Van Riel PLCM, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(6): 939–45.
5. Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. *Pharm Res*. 2011; 28(10): 2379–85.
6. Carrascosa JM. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(6): 471–9.
7. Curso Universitario SEFH de Farmacoterapia en Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas (IMID). Sociedad española de farmacia hospitalaria. CEU: Universidad San Pablo. Módulo VIII. FARMACOCINÉTICA E INMUNOLOGÍA.
8. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015; 148(7): 1320–1329.

9. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383–95.
10. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(1): 30–51.
11. Elberdín Pazos L, Outeda Macías M, Salvador Garrido P, Martín Herranz M. I. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. *Farm Hosp*. 2014; 38(2): 83–5.
12. ELISA Protocolo Técnicas Cultek S. Fundamentos y Tipos de ELISAs. 2006; {en línea}. {Consultado en Julio 2017}. Disponible en: <http://www.cultek.com/inf/otros/soluciones/Soluciones-ELISA-protocolos.pdf>.
13. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF- $\alpha$  Agents in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010; 38(2–3): 82–9.
14. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF Therapy, from Rationale to Standard of Care: What Lessons Has It Taught Us? *J Immunol*. 2010; 185(2): 791–4.
15. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12): 1947–55.
16. García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Tratamiento con fármacos anti-TNF: utilidad de la monitorización de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2016;
17. Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho K-L. Serum infliximab concentrations in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48(1): 35–41.

18. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink G-J, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011; 372(1–2): 196–203.
19. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical Pharmacokinetics and Use of Infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(8): 645–60.
20. Lee LYW, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(9): 1078–85.
21. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(3): 210–26.
22. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(4): 265–72.
23. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10(5): 619–25.
24. Pascual-Salcedo D, García Ruiz de Morales JM. Monitorización de fármacos biológicos: presente y futuro. *Cuadernos de autoinmunidad*. 2016; 1: 9-18.
25. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip J-M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(12): 2568–76.
26. Piel Latinoamericana. Nuevos conceptos sobre inmunogenicidad en el uso de los biológicos. 2013 {en línea}. {Consultado en Julio 2017}. Disponible en: <http://piel-l.org/blog/wp-content/uploads/2013/11/Nuevos-conceptos-sobre-inmunogenicidad-en-el-uso-de-los-biologicos.pdf>

27. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CLM, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2015; 42(9): 1638–46.
28. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002; 24(11): 1720–40.