



EDITORIAL

La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF

L. Elberdín Pazos, M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido y M.^a I. Martín Herranz

Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada. A Coruña. España.

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) 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, similar al que provoca la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Son patologías frecuentes, con una prevalencia aproximada en nuestro país de 0,30-1,06% para artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, 0,20% para enfermedad de Crohn, 0,08% para colitis ulcerosa y 1,40% para psoriasis¹⁻³.

Los resultados de investigaciones de las últimas dos décadas han sugerido que la producción excesiva de TNF- α puede exacerbar estas enfermedades⁴. La contribución de esta sustancia en su patogénesis ha conducido al uso y desarrollo clínico de agentes biológicos con función inhibidora de TNF- α (anti-TNF). Estos fármacos han supuesto una revolución en la mejora del control clínico de estas patologías, sin embargo, su coste es también una cuestión a tener en cuenta, ya que se trata de fármacos obtenidos por biotecnología con el consiguiente impacto económico. En la actualidad, estos tratamientos biológicos representan 10-15% del consumo total de medicamentos en los hospitales. Es especialmente relevante el número de pacientes a tratamiento con estos medicamentos, que se incrementa de forma importante cada año, a lo que hay que añadir que en un grupo de pacientes persiste enfermedad activa, aparecen reacciones adversas importantes (como son las reacciones a la infusión con infliximab) o presentan pérdida de eficacia al tratamiento⁴.

Todo esto hace necesario una adecuada individualización de la terapia, tanto por razones de seguridad como por coste. Hasta ahora la práctica habitual es la evaluación de la respuesta en función de la clínica y datos subjetivos de percepción de la enfermedad por parte del paciente, si bien en la actualidad se están validando nuevas herramientas en el seguimiento personalizado. La monitorización farmacocinética de las terapias biológicas se está realizando actualmente en el campo de la reumatología, gastroenterología y dermatología, constituyendo una práctica novedosa como apoyo en las decisiones clínicas al permitir conocer y predecir la respuesta clínica de manera individualizada. Sin embargo, ¿qué sabemos acerca de la monitorización de fármacos anti-TNF? ¿Existe un rango terapéutico definido? ¿En qué momento del tratamiento debe realizarse la monitorización?

Una de las posibles razones de pérdida de eficacia de estos tratamientos es la inmunogenicidad asociada a estos fármacos, que induce formación de anticuerpos o reacciones alérgicas. Se han publicado diversos estudios que relacionan la presencia de anticuerpos frente a anti-TNF con la pérdida de eficacia y desarrollo de efectos adversos⁴. Los fármacos quiméricos, como infliximab, poseen mayor capacidad inmunogénica en comparación con fármacos de origen humano, como son adalimumab y etanercept. También se ha observado que los anticuerpos aparecen solamente en un subgrupo de pacientes y su presencia se relaciona con menor respuesta al tratamiento, pero hasta la fecha no se dispone de un método seguro y asequible para identificar a estos pacientes.

La inmunogenicidad de los anti-TNF en artritis reumatoide⁵ o enfermedad inflamatoria intestinal está bien

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laida.elberdin.pazos@sergas.es (Laida Elberdín Pazos); maria.outeda.macias@sergas.es (María Outeda Macías)

documentada en la bibliografía, siendo limitados los datos en otras patologías. La presencia de anticuerpos anti-infliximab en artritis reumatoide varía del 12% al 44%, mientras que se sitúa entre el 7% y el 61% en enfermedad de Crohn⁴. En ambos casos los títulos de anticuerpos parecen ser inversamente proporcionales a los niveles séricos de infliximab y a la respuesta terapéutica. En cuanto a etanercept, el desarrollo de anticuerpos se detecta en 0-18% de pacientes, sin embargo no parecen influir sobre la efectividad de la terapia o reacciones adversas⁴. La prevalencia de anticuerpos anti-adalimumab se encuentra entre el 1% y el 87% en estudios realizados en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, asociándose con un ligero empeoramiento del control de la enfermedad⁴. Sin embargo, ¿qué título de anticuerpos es necesario para que se manifieste pérdida de eficacia? ¿Es éste el mismo para todas las patologías o difiere de unas a otras?

Por otro lado, se sabe que la respuesta clínica no depende solamente de la presencia de títulos de anticuerpos, sino también de la concentración del fármaco en sangre. Por ello, el establecimiento de rangos terapéuticos por medicamento y patología resulta indispensable para una adecuada individualización de la terapia. Los rangos terapéuticos de estos fármacos sólo han sido definidos para artritis reumatoide⁵, asumiéndose que es el mismo para las demás enfermedades autoinmunes. Pero, ¿es adecuado este razonamiento? ¿La farmacocinética de los fármacos anti-TNF es igual en todas estas enfermedades?

Tras infusiones únicas y múltiples de infliximab no se observan diferencias relevantes en la mediana de los perfiles concentración-tiempo entre pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o psoriasis⁶. En este estudio se determinaron distintos parámetros farmacocinéticos como C_{max} y área bajo la curva concentración plasmática-tiempo, así como otros parámetros independientes de la dosis, como tiempo de vida media, aclaramiento y volumen aparente de distribución en la fase estacionaria. Los autores vieron que se podía asumir que una concentración superior a 1,0 µg/mL podría ser utilizada como objetivo terapéutico en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn⁶. En otro estudio de psoriasis en placa⁷ se relacionó la pérdida de la respuesta PASI75 con niveles plasmáticos de infliximab inferiores a 1,0 µg/mL de mediana y con la presencia de anticuerpos frente al fármaco. En otros estudios el rango terapéutico establecido para infliximab es diferente, por lo que el establecimiento del rango terapéutico es todavía una incertidumbre⁸. En la actualidad, se están publicando trabajos en las distintas patologías que intentan establecer una correlación entre la concentración de fármaco y la eficacia clínica, pero la población de estudio es pequeña en la gran mayoría de los casos.

Por otro lado, se ha visto que el desarrollo de anticuerpos frente algún fármaco anti-TNF condiciona la res-

puesta clínica en caso de cambio de tratamiento a otro agente anti-TNF^{9,10}. Si un paciente no respondedor no presenta anticuerpos frente al fármaco lo más probable es que el cambio a otro agente anti-TNF no muestre eficacia, siendo lo adecuado un cambio de diana terapéutica. En cambio, si el paciente presenta anticuerpos frente al fármaco lo más probable es que la falta de respuesta se deba a esta inmunogenicidad, en principio el cambio de tratamiento a otro agente anti-TNF debería ser beneficioso, aunque se está viendo que en algunos casos desarrollan también anticuerpos frente al segundo anti-TNF. Por ello, la determinación de la inmunogenicidad de los fármacos anti-TNF puede ser útil en los pacientes con fallo secundario al tratamiento, ya que ayudaría al clínico en la toma de decisiones en caso de ser necesario un cambio de tratamiento.

Son muchas las oportunidades que se presentan en este campo, pero hoy en día la incertidumbre aún es evidente. No cabe duda de que la inmunogenicidad juega un papel importante en el tratamiento con agentes anti-TNF, y que la presencia de anticuerpos se relaciona con una pérdida de eficacia y desarrollo de efectos adversos. La determinación de anticuerpos permite detectar la pérdida de respuesta clínica y anticiparnos a la aparición de reacciones adversas. Pero, ¿qué ocurre con la concentración de los fármacos anti-TNF? La cuantificación de la concentración proporciona una herramienta objetiva y complementaria a la evaluación clínica, así como un uso racional de las terapias biológicas al permitir una individualización del tratamiento y la creación de modelos predictivos de respuesta. No debemos olvidar que el rango terapéutico no está claramente definido para todas las patologías, por lo que la propuesta posológica se realiza actualmente de forma empírica, y que además la técnica analítica aún no está disponible en muchos de los hospitales. Finalmente, en el contexto actual de contención de costes y evaluación farmacoeconómica de las intervenciones sanitarias, es necesario definir cuál es el grupo de pacientes susceptible de monitorizar los anti-TNF, ¿todos los pacientes a tratamiento ó solamente aquellos que presenten pérdida de eficacia, efectos adversos...?

Para encontrar respuestas a todos estos interrogantes sería interesante el desarrollo de estudios multicéntricos, con equipos multidisciplinares, que nos ayuden a establecer la validación clínica del rango terapéutico así como la estimación de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos anti-TNF en nuestra población en las distintas patologías en las que se utilizan. No cabe duda de que el desarrollo de proyectos de colaboración y la elaboración de un consenso para la monitorización de estas terapias son estrategias que ayudarán a establecer el impacto de la monitorización de los fármacos anti-TNF en la práctica clínica.

En la actualidad en los hospitales, los farmacéuticos estamos llevando a cabo, con gran éxito, la monitorización farmacocinética de medicamentos realizando reco-

mendaciones de dosis en base a la determinación de los niveles en fluidos biológicos y de la situación clínica del paciente. A este nivel, la incorporación de la información de la concentración de los fármacos anti-TNF y de los anticuerpos frente a éstos, complementando la información clínica del paciente, permitirá la mejora de los tratamientos farmacológicos en las diferentes patologías, avanzando en el proceso de implantación de la terapia individualizada en el entorno hospitalario en estos pacientes.

Bibliografía

1. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MA, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C, et al. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. *Reumatol Clin*. 2012;8:107-13.
2. Casellas F, Arenas JJ, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488-96.
3. Daudéna E, Pujol RM, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:807-14.
4. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF- Agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010;38:82-9.
5. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1445-52.
6. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:645-60.
7. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
8. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:310-8.
9. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:817-21.
10. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:284-8.