



Localizador: 13031

# ¿Es útil el estudio de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos en psoriasis?

Is useful the study of the immunogenicity in the biological therapies for psoriasis?

Raquel Rivera,\* Francisco Vanaclocha,\* Pedro Herranz\*

**Palabras clave:**

Psoriasis, anticuerpos, tratamientos biológicos.

**Key words:**

Psoriasis, antibodies, biological agents.

**RESUMEN**

El uso de fármacos biológicos ha revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, entre ellas la psoriasis. Pero no siempre los pacientes responden adecuadamente a estos tratamientos. Una de las causas de pérdida de eficacia es la inmunogenicidad por la aparición de anticuerpos frente a estos fármacos. También es motivo de la aparición de efectos adversos. Hasta ahora, en la práctica clínica no disponíamos de herramientas adecuadas para la determinación de estos anticuerpos antifármacos; hoy ya disponemos de ellas. Hay pocos estudios en enfermos con psoriasis para conocer la relevancia de estas determinaciones. En este artículo nos proponemos revisar la importancia de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos y valorar su aplicación en la práctica clínica.

**ABSTRACT**

*The use of biological therapy has revolutionated the treatment of many inflammatory diseases; one of them, psoriasis. But not always patients respond adequately to these treatments. One of the reasons of lost of efficacy is immunogenicity, as a result of the appearance of antibodies against these agents. Furthermore it is a reason for the adverse events to happen. Until now in clinical practice we did not have the adequate tools to detect these antidrug-antibodies, nowadays we have them. There are few studies in psoriatic patients to know the relevance of these detections. In this paper we want to review the significance of the immunogenicity in the biological treatments and their value in clinical practice.*

**E**n los últimos años estamos asistiendo a una revolución en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, entre ellas la psoriasis, por la aparición de nuevos fármacos, muchos de ellos desarrollados por biotecnología (los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (antiTNF) y los inhibidores de las interleucinas (IL) 12 y 23). Pero hay enfermos que no responden adecuadamente a la terapia biológica, bien por presentar una respuesta insuficiente desde el principio (lo que se denomina fallo primario) o porque responden inicialmente pero luego pierden eficacia (fallo secundario) o debido a acontecimientos adversos.

Esta situación no es infrecuente en la práctica clínica; para cuantificarla podemos ir a los registros de pacientes. En el último informe de Biobadaderm (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Dermatológicas) de 2013, que incluye 1,956 pacientes con psoriasis y 2,181 ciclos de tratamiento biológico, la supervivencia de un tratamiento biológico en psoriasis es

del 65% el primer año, y tan sólo el 35% de los biológicos se mantiene al menos tres años, siendo el motivo de suspensión más frecuente la ineficacia o pérdida de eficacia, en el 24% de los casos.<sup>1</sup>

Cuando un paciente no responde a un primer biológico tenemos diferentes opciones: combinar ese biológico con otro tratamiento de los denominados clásicos, aumentar la dosis del mismo biológico o acortar el intervalo, cambiar a otro biológico de la misma familia (en el caso de antiTNF) o cambiar a otro biológico con un mecanismo de acción diferente. Hoy en día, no hay evidencia científica suficiente para saber cuál es la alternativa más adecuada respecto a qué hacer en el caso de fallo primario o secundario de un biológico, y esto es de extrema importancia tanto desde el punto de vista clínico como económico.

Las causas de fracaso de un tratamiento biológico son diversas; las más importante son: la existencia de un mecanismo alternativo y distinto al que bloquea el fármaco biológico empleado o la aparición de anticuerpos

\* Servicios de Dermatología, Hospitales Universitarios 12 de Octubre y La Paz. Madrid, España.

Recibido: 14/Mayo/2013.  
Aceptado: 12/Mayo/2014.



dirigidos frente a ese biológico que neutralizan su acción o aceleran su aclaramiento. Hay pacientes que no responden a un primer antiTNF y sí lo hacen al cambiar a otro antiTNF, esto sugiere que el fallo no se relaciona con la diana terapéutica sino con la inmunogenicidad.

La inmunogenicidad es la capacidad de una sustancia de inducir una respuesta específica del sistema inmunitario. Cualquier proteína externa, incluyendo los fármacos biológicos, puede por tanto inducir la formación de anticuerpos, denominados en este caso anticuerpos antifármaco (ADA: *antidrugs antibodies*).<sup>2</sup> Los ADA pueden ser neutralizantes (se unen a la zona donde el biológico se liga a su diana) o no neutralizantes (se unen a otra zona del biológico distinta a la zona donde actúa).

## PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFÁRMACO

La producción de anticuerpos depende de una serie de factores:

- Población: tipo de enfermedad o los genes. Diferencias genéticas entre individuos podrían explicar por qué unos desarrollan ADA y otros no. Se ha descrito que pacientes con artritis reumatoide y determinados polimorfismos en IL10 desarrollan con más frecuencia anticuerpos antiadalimumab.<sup>3</sup>
- Tipo proteína: las proteínas humanas son menos inmunoágenas que las químéricas.
- Vía de administración: la vía subcutánea parece más inmunógena que la intravenosa, porque el antígeno estaría más tiempo en contacto con las células dendríticas de la piel.<sup>4</sup>
- Momento de detección: la cantidad de ADA se correlaciona inversamente con los niveles del fármaco; si existe un exceso de fármaco no se detectarán anticuerpos libres y, al contrario, si hay anticuerpos, los niveles de fármaco son bajos o indetectables.<sup>5</sup> Por ello, y para interpretar adecuadamente los resultados, se recomienda estandarizar la determinación de los ADA en función de la posología de cada fármaco, y que la extracción se efectúe justo antes de la dosis correspondiente del biológico.
- La dosis y posología, dosis más bajas y grandes fluctuaciones en suero del fármaco también contribuyen al desarrollo de ADA.<sup>6</sup>
- Técnica empleada: ELISA o radioinmunoensayo (RIA), tienen diferente sensibilidad/especificidad. Cuando se usa un ELISA puente para medir los ADA puede reaccionar también con IgM y no detecta anticuerpos tipo IgG4. Con RIA se pueden detectar anticuerpos tanto

tipo IgG1 como IgG4, pero el uso de radiactividad complica su manejo.<sup>6</sup>

## DIFERENCIAS ENTRE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Existen diferencias entre los distintos biológicos en relación con la inmunogenicidad, que se explican en parte por su diferente origen y estructura:

**Anticuerpos anti-infliximab.** El infliximab es el único anticuerpo antiTNF químérico (tiene una parte de origen murina y otra humana) comercializado, lo que teóricamente lo convierte en el más inmunógeno. Se detectaron anticuerpos anti-infliximab entre el 4 y 26% de los pacientes con artritis psoriásica, según asociara o no metotrexato; en pacientes con psoriasis sin inmunoduladores asociados se detectaron anticuerpos en el 28%. El desarrollo de anticuerpos anti-infliximab en pacientes con psoriasis fue mayor en los pacientes tratados con dosis de 3 mg/kg que en aquéllos que recibían 5 mg/kg. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes con anticuerpos anti-infliximab suelen presentar una menor concentración de infliximab en suero con una reducción de la eficacia terapéutica.<sup>7</sup>

**Anticuerpos antiadalimumab.** Aunque el adalimumab es un anticuerpo totalmente humano, también puede ser inmunógeno. La detección de anticuerpos antiadalimumab en pacientes con psoriasis tratados con adalimumab en monoterapia varía entre 1.9 y 2.3% según ficha técnica, y es menor cuando se asocia un inmunosupresor (7% en pacientes con artritis psoriásica que recibían también metotrexato frente al 13.5% sólo con adalimumab). La presencia de anticuerpos antiadalimumab se asocia con un incremento en el aclaramiento del adalimumab, con un menor nivel del fármaco en suero y una reducción de la eficacia clínica. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos antiadalimumab y la incidencia de los efectos adversos,<sup>8</sup> aunque Korswagen et al encontraron un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antiadalimumab.<sup>9</sup>

**Anticuerpos anti-etanercept.** El etanercept es una proteína de fusión; es menos inmunógena que los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos frente a etanercept están dirigidos frente a la zona bisagra, no frente a la zona donde se une al TNF, como ocurre con otros anticuerpos antifármaco. La aparición de anticuerpos antietanercept en pacientes con psoriasis según ficha técnica es de un 7%

(9.7% en psoriasis pediátrica). Estos anticuerpos eran todos no neutralizantes y generalmente transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.<sup>10</sup>

**Anticuerpos anti-ustekinumab.** El ustekinumab también es un anticuerpo. Alrededor del 5% de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab, generalmente en títulos bajos. No se observó ninguna relación entre la aparición de anticuerpos y las reacciones en el lugar de inyección. La eficacia tendió a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab, aunque la positividad de estos anticuerpos no impide la respuesta clínica.<sup>11</sup>

Estas diferencias se deben a que la estructura de estas moléculas es distinta: el infliximab es una inmunoglobulina IgG1 de origen químérico, siendo la fracción variable de origen murino. Los epítopos más inmunógenos en el infliximab se encuentran en esta fracción variable, que además es la que se une al TNF, por lo que estos anticuerpos antiinfliximab neutralizarían la acción del biológico. En el caso del adalimumab también es una IgG1; la mayoría de los epítopos están también en la fracción variable, por lo que también serían neutralizantes. En el etanercept, los epítopos más inmunógenos están en la zona bisagra, entre la fracción constante y la parte que se une al TNF, no bloquean la unión del biológico al TNF y no son neutralizantes. El ustekinumab también es una IgG1 humana; los anticuerpos están dirigidos frente a distintas zonas de la molécula; parece que la mayoría de los anticuerpos no son neutralizantes e influyen poco en la eficacia pero hay menos datos al respecto y aún no existen kits comercializados para su detección rutinaria.

### PROBLEMAS EN LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFÁRMACO

Hay una serie de problemas a la hora de determinar la inmunogenicidad:<sup>2</sup>

- Es complejo medir anticuerpos frente a anticuerpos, porque la respuesta es diversa (se pueden producir anticuerpos tipo IgM, IgG1, IgG4...). Además, los métodos de análisis empleados tienen diferentes sensibilidad/especificidad (ELISA, RIA) como antes hemos comentado. Actualmente hay comercializados kits validados para medir la concentración del biológico en suero y para la detección de anticuerpos frente a infliximab, adalimumab y etanercept. Emplean habitualmente un ELISA de captura para medir la concentración del fármaco y un ELISA puente para medir los anticuerpos antifármaco.

- Además, la interpretación del nivel de anticuerpos debe relacionarse con la dosis del fármaco y el momento en el que se ha administrado, porque el fármaco libre se une a los anticuerpos. Lo que se suele hacer es empezar determinando el nivel del fármaco; si éste es muy bajo entonces se determinan los anticuerpos antifármaco. También hay que tener en cuenta que la inmunogenicidad es un proceso gradual, en desarrollo y que cambia con el tiempo; hay positividades transitorias, sobre todo en los primeros meses, o bien al final del periodo entre dos dosis de fármaco. En general, estas detecciones positivas transitorias no traducen un verdadero bloqueo de la actividad del fármaco y son teóricamente modulables mediante cambios en la dosis o la asociación de fármacos inmunomoduladores.

### RELEVANCIA CLÍNICA DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFÁRMACO

A nosotros, como clínicos, lo que nos interesa es saber si la presencia de anticuerpos antifármaco tiene relevancia clínica. A continuación revisamos las consecuencias de la presencia de anticuerpos antifármaco:

**Pérdida de eficacia clínica.** Es la principal consecuencia de la aparición de ADA, bien por bloqueo directo de su actividad biológica, al unirse al sitio donde también se une al TNF, o mediante la alteración de la farmacocinética del fármaco. Los anticuerpos antifármaco se unen al biológico formando inmunocomplejos; estos inmunocomplejos tiene una vida media de minutos, con lo que aumenta la aclaramiento del fármaco disminuyendo sus niveles séricos, lo que se traduce en una menor respuesta clínica. Hay varios trabajos que ilustran esto en pacientes con psoriasis.<sup>12,13</sup>

**Mayor riesgo de acontecimientos adversos.** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces más) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión.<sup>7</sup> Son raras las mediadas por IgE (alérgicas); la mayoría están mediadas por IgG4, IgG1. En una revisión de 272 pacientes reumatológicos tratados con adalimumab, se encontró mayor número de acontecimientos tromboembólicos en aquellos pacientes con anticuerpos antiadalimumab, con una incidencia de 26,9/1,000 personas-año frente a 8,4/1,000 personas-año entre los pacientes tratados con adalimumab sin anticuerpos. Tras ajustar parámetros como edad, índice de masa corporal, velocidad de sedimentación globular y antecedentes previos de eventos tromboembólicos el riesgo es estadísticamente significativo (HR 7.6; 95% CI 1.3-45.1, p = 0.025).<sup>9</sup>

**Menor supervivencia del tratamiento.** En pacientes reumatólogos tratados con infliximab se ha visto que la supervivencia del tratamiento es menor en aquéllos que desarrollan anticuerpos frente a infliximab que en quienes no los desarrollan.<sup>14,15</sup>

**Prevención del desarrollo de anticuerpos mediante tratamiento concomitante con inmunosupresores.** Los pacientes tratados con infliximab o adalimumab que reciben a la vez tratamientos inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o corticoides desarrollan con menos frecuencia anticuerpos frente a estos fármacos, aunque hay muy pocos datos reportados sobre esto en enfermos con psoriasis.<sup>6</sup> Hay un trabajo donde se demuestra que el tratamiento concomitante con metotrexato no disminuye la proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos frente a infliximab, si bien los pacientes que reciben metotrexato con infliximab tienen niveles más bajos de anticuerpos y una mayor supervivencia del tratamiento.<sup>14</sup> Tampoco hay datos de enfermos con psoriasis que nos permitan saber si aquellos que han desarrollado ya anticuerpos frente a un biológico se beneficiarán, añadiendo entonces un inmunosupresor.

**Podemos predecir la respuesta a un segundo antiTNF.** La inmunogenicidad puede ser útil a la hora de decidir cuál es el tratamiento más adecuado en pacientes con fallo en un primer antiTNF.

Por lo general, la respuesta al tratamiento en los «switchers» (pacientes a los que se cambia de biológico) es menor que en los antiTNF «naïve». Se sabe que la respuesta a un segundo antiTNF es mejor cuando el primer antiTNF ha originado la formación de anticuerpos. Tal parece que los pacientes en los que la enfermedad está mediada fundamentalmente por el TNF son más proclives a desarrollar anticuerpos.<sup>5</sup>

Hay un trabajo de un grupo holandés que ilustra esta idea; ellos revisaron 292 pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept, entre los cuales 203 recibían su primer biológico mientras 89 habían sido tratados previamente con otros anti-TNF (infliximab o adalimumab). De estos 89 pacientes, 47 habían desarrollado anticuerpos antifármaco. Al evaluar la respuesta clínica a etanercept a las 28 semanas de tratamiento no se observaron diferencias entre el grupo «naïve» y los «switchers» con anticuerpos. En cambio, los «switchers» sin Ac tenían una respuesta clínica claramente inferior a etanercept.<sup>16</sup>

**Esquemas terapéuticos personalizados.** El estudio de la inmunogenicidad nos permite desarrollar algoritmos de tratamiento basados en los niveles de fármaco, niveles de anticuerpos antifármaco y respuesta clínica (*Figura 1*).<sup>5,6,17</sup> La definición de fallo primario o secundario

desde un punto de vista clínico se basa, exclusivamente, en el tiempo en que aparece esta falta de respuesta, aunque no hay indicación precisa sobre cómo actuar. La recomendación en los casos de fallo primario es cambiar a otro tratamiento con diferente mecanismo de acción y en los fallos secundarios, intensificación del mismo tratamiento, aunque se ha visto que hasta un 10% de pacientes pueden desarrollar ADA frente a anti-TNF, en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Hay un grupo de pacientes que no alcanzan niveles elevados en la inducción y éstos son los que harán ADA rápidamente, y además, hay pacientes que tras perder su respuesta no la recuperan al intensificar el tratamiento biológico. Desde el punto de vista del mecanismo y basándose en medidas objetivas, estos autores definen un fallo primario cuando el paciente no responde a pesar de tener niveles adecuados del fármaco en sangre (sin ADA) y fallo secundario cuando la falta de respuesta se debe a niveles disminuidos del fármaco en suero (con o sin ADA), independientemente del tiempo.<sup>18</sup>

## COMENTARIO

Según los esquemas en pacientes no respondedores, según el nivel de fármaco, si es alto (fallo primario), se propone cambiar a otro fármaco con distinto mecanismo de acción (no antiTNF); si el nivel de fármaco es bajo (fallo secundario), entonces se determinan los ADA; si éstos son bajos, lo ideal es aumentar la dosis del biológico, porque en estos casos el problema de la alteración farmacocinética no se debe a la inmunogenicidad; pueden ser, por ejemplo, dosis inadecuadas para el peso del paciente. Si los niveles de ADA son altos, se debe cambiar a otro biológico, preferiblemente otro antiTNF, porque tal parece que los pacientes que desarrollan anticuerpos antiTNF son aquéllos en quienes esta vía es la más importante, aunque tal afirmación aún permanece en el terreno de la especulación.<sup>5</sup> Lo que sí se ha visto es que los pacientes que fracasan a un antiTNF con ADA + tiene mejor respuesta clínica a un segundo antiTNF que aquellos que no responden y no desarrollan ADA.<sup>16</sup>

Los estudios de inmunogenicidad también tienen su interés en pacientes respondedores. Se debe determinar primero el nivel de fármaco; si es alto, podemos reducir la dosis o alargar el intervalo, con el equivalente ahorro económico. El problema es que se desconoce la ventana terapéutica (el rango de niveles séricos óptimos de cada fármaco) en psoriasis que sirvan como referencia. Si el nivel de fármaco es bajo, conviene determinar el título de anticuerpos; si es alto, se debe suspender el

tratamiento por el riesgo de efectos adversos y porque además, en estos casos, la respuesta del paciente quizás se deba a que la enfermedad no tiene actividad, pues el fármaco está siendo bloqueado por los ADA. En pacientes respondedores con niveles de fármaco bajos o ausentes

pero sin anticuerpos deberíamos seguir la misma pauta, si estamos usando la dosis estándar de biológico, o aumentar la dosis del biológico si estamos por debajo de lo aconsejado según ficha técnica; pero también podríamos asociar metotrexato a dosis bajas sin modificar el biológico,

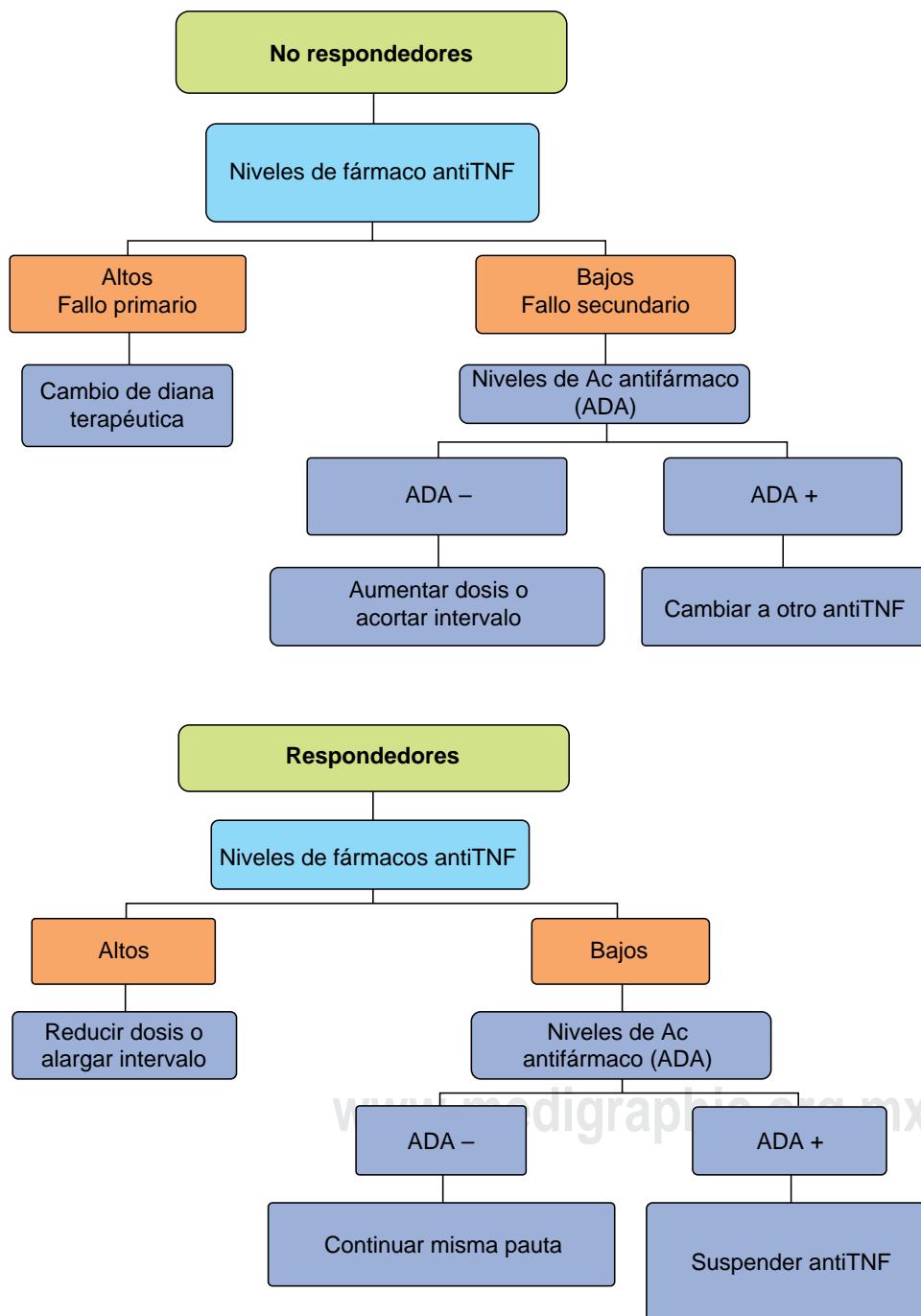


Figura 1.

Algoritmos de práctica clínica para tratamientos biológicos (algoritmo genérico modificado según Bendzen,<sup>17</sup> Martín Mola<sup>5</sup> y Vincent<sup>6</sup>).

como medida para evitar formación de anticuerpos y prolongar la supervivencia del tratamiento biológico. En estos pacientes respondedores podríamos plantearnos reducir la dosis o alargar el intervalo según este esquema a partir del sexto mes de tratamiento cuando menos.

La aplicación de estas estrategias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab ha permitido ahorrar en promedio entre 30 y 50% del coste del tratamiento por paciente, comparado con la intensificación del biológico, sin comprometer la eficacia.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

En resumen, creemos que la inmunogenicidad es una herramienta útil para tomar decisiones en pacientes tratados con biológicos (no respondedores, «switchers», respondedores, interrupción de tratamiento, modificación de dosis/posología). Aún faltan estudios en psoriasis que determinen la relación entre la respuesta clínica y los niveles séricos óptimos de cada fármaco. La repercusión de los anticuerpos antifármaco en dicha respuesta clínica es una nueva vía de trabajo e investigación. Debemos tener en cuenta que podemos influir en la inmunogenicidad con tratamientos inmunosupresores concomitantes (metotrexato), aunque faltan trabajos en relación con la psoriasis. Quizá

podamos aumentar la supervivencia de cada tratamiento biológico mejorando las expectativas en una enfermedad crónica como la psoriasis, que suele empezar en adultos jóvenes con muchos años de tratamiento por delante. Por último, la monitorización de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos nos permitirá desarrollar esquemas terapéuticos más personalizados, haciendo éstos más accesibles desde el punto de vista económico. Por todo ello, la incorporación del estudio de la inmunogenicidad frente a terapias biológicas será fundamental en un futuro próximo a la hora de optimizar el uso de estos fármacos en nuestra especialidad. Sin embargo, se constata fácilmente que, hasta la fecha, el estudio de la inmunogenicidad se centra en la experiencia de otras especialidades: en concreto, Reumatología y Gastroenterología, y que los datos específicos en Dermatología son muy escasos. Es primordial, por tanto, que nuestro interés se traduzca en la producción de experiencia propia como herramienta fundamental para el manejo de estos tratamientos en el paciente dermatológico.

Correspondencia:  
Dra. Raquel Rivera  
E-mail: rriveradiaz@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Biobadaderm Informe de Resultados 2013 (Registro Español de Acontecimientos Adversos en Terapias sistémicas en psoriasis)*. Fundación AEDV, Madrid 2013.
2. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21: 211-215.
3. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2541-2542.
4. Jullien D. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2012; 139: S58-S67.
5. Martín ME, Plasencia C, Balsa A. Cambio a un segundo anti-TNF cuando ha fracasado el primero (switching) en la artritis reumatoide. ¿Qué nos aportan los nuevos datos sobre inmunogenicidad? *Reumatología Clínica.* 2011; (Supl 6): 23-28.
6. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 165-178.
7. *Infliximab-Remicade*. European summary of Product Characteristic: EMEA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [Consultado: 21-3-2013].
8. *Adalimumab-Humira*. European summary of Product Characteristic: EMEA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [Consultado: 21-3-2013].
9. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (4): 877-883.
10. *Etanercept-Enbrel*. European summary of Product Characteristic: EMEA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [Consultado: 21-3-2013].
11. *Ustekinumab-Stelara*. European summary of Product Characteristic: EMEA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [Consultado: 21-3-2013].
12. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 127-132.
13. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2013; 40 (1): 39-42.
14. 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.* 2011; 50 (8): 1445-1452.
15. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1955-1960.

16. 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: 284-288.

17. Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheumatism*. 2011; 63: 867-870.

18. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305: 1460-1468.

19. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munch LK, Fallinborg J, Christensen LA et al. *Treatment of secondary infliximab failure in Crohn's disease based on serum levels of infliximab and antibodies against infliximab: the danish study of optimazing infliximab therapy in Crohn's disease (Do it Crohn) randomized clinical trial*. Digestive week. Orlando Florida, EUA 2013.

## CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN

1. En las terapias biológicas la causa más frecuente de suspensión de un tratamiento suele ser:
  - Efecto adverso
  - Ineficacia o pérdida de eficacia
  - Remisión
  - Deseo del paciente
2. Entre las posibles causas de fracaso de un tratamiento biológico están:
  - Existencia de un mecanismo patogénico diferente al del biológico empleado
  - Aparición de anticuerpos dirigidos frente al biológico
  - Dosis insuficientes del biológico
  - Todas son ciertas
3. Respecto a la inmunogenicidad:
  - Es la capacidad de una sustancia de inducir anticuerpos frente a ella
  - Los anticuerpos son todos neutralizantes
  - Tiene poca relevancia en la práctica clínica
  - Todas son ciertas
4. Entre los factores que influyen en la producción de anticuerpos antifármaco están:
  - Genética del individuo
  - Momento de la detección
  - La dosis del biológico
  - Todas son ciertas
5. Señale la verdadera:
  - La vía intravenosa es más inmunógena que la subcutánea
  - Los anticuerpos totalmente humanos son menos inmunógenos que los químicos
  - Dosis bajas son menos inmunógenas
  - El radioinmunoensayo es la técnica que más se emplea para la detección de anticuerpos antifármaco
6. Respecto a los agentes biológicos señale la respuesta cierta:
  - El infliximab es el anticuerpo más inmunógeno
  - La mayoría de los anticuerpos antiadalimumab no son neutralizantes
  - El etanercept es un anticuerpo químico
  - El ustekinumab es una proteína de fusión
7. Entre los problemas que se presentan en la determinación de anticuerpos antifármaco están:
  - Los diferentes métodos empleados tienen distintas sensibilidades y especificidades
  - La interpretación de los resultados varía en función de la dosis y la posología del biológico
  - Hay anticuerpos antifármaco que son transitorios y tienen poca repercusión en la clínica
  - Todas son ciertas
8. La aparición de anticuerpos antifármaco implica:
  - La mayoría de las veces, una pérdida de eficacia clínica
  - Una disminución del nivel del biológico
  - Un mayor aclaramiento del biológico
  - Todas son ciertas
9. Los pacientes con anticuerpos antifármaco:
  - Puede tener más riesgo de acontecimientos adversos
  - Mayor supervivencia del tratamiento biológico
  - Niveles más altos del biológico
  - Todas son ciertas
10. El uso concomitante de inmunosupresores (metotrexato, azatioprina) con biológicos:
  - Suele disminuir la formación de anticuerpos antifármaco
  - Aumenta la supervivencia del tratamiento biológico
  - Se suelen emplear dosis bajas del inmunosupresor
  - Todas son ciertas

11. En los casos de fallo a un primer antiTNF señale la cierta:

- La respuesta a un segundo antiTNF es siempre peor
- La respuesta a un segundo antiTNF es mejor cuando el primer antiTNF ha originado la formación de anticuerpos
- La respuesta a un segundo antiTNF es peor cuando el primer antiTNF ha originado la formación de anticuerpos
- La a y b son ciertas

12. En los pacientes no respondedores con niveles de fármaco altos debemos:

- Intensificar el biológico (aumentando dosis o acortando intervalo)
- Combinar con un inmunosupresor
- Cambiar a otro biológico de distinto grupo terapéutico
- Cambiar a otro biológico del mismo grupo terapéutico

13. En los pacientes no respondedores con niveles de fármaco biológico bajos debemos:

- Saber si hay anticuerpos antifármaco
- Suspender de inmediato el tratamiento biológico
- Seguro que el paciente no cumple bien el tratamiento
- Todas son falsas

14. En los pacientes no respondedores con niveles de fármaco biológico bajos y anticuerpos antifármaco altos:

- Deberíamos intensificar el mismo biológico
- Cambiar a otro biológico del mismo mecanismo de acción
- Asociar metotrexato
- Seguir igual

15. En los pacientes no respondedores con niveles de biológicos bajos y anticuerpos antifármaco bajos:

- Deberíamos intensificar el mismo biológico
- Cambiar a otro biológico del mismo mecanismo de acción
- Cambiar a otro biológico de distinto mecanismo de acción
- Seguir igual

16. En los pacientes respondedores con niveles de biológico altos podemos:

- Aumentar la dosis
- Cambiar a otro biológico de distinto mecanismo de acción
- Desintensificar el biológico (disminuyendo la dosis o alargando el intervalo)
- Asociar metotrexato

17. En pacientes respondedores con niveles de biológico bajos y niveles de anticuerpos antifármaco bajos:

- Deberíamos seguir con la misma pauta
- Debemos cambiar de tratamiento biológico
- Debemos intensificar el biológico
- Debemos reducir la dosis del biológico

18. En pacientes respondedores con niveles de biológico bajos y niveles de anticuerpos antifármaco altos:

- Se aconseja suspender el tratamiento biológico
- Intensificar el biológico
- Reducir la dosis del biológico
- Cambiar a otro biológico de distinto mecanismo de acción

19. Si un paciente en tratamiento con infliximab presenta una reacción a la infusión:

- Podemos continuar con el mismo tratamiento si, una vez recuperado, el paciente no tiene anticuerpos antiinfliximab
- Deberíamos interrumpir el tratamiento si el paciente tiene anticuerpos antiinfliximab
- Si la reacción infusional es grave no deberíamos reanudar el tratamiento con infliximab
- Todas son ciertas

20. La monitorización de la inmunogenicidad:

- Nos ayuda a tomar decisiones en pacientes tratados con biológicos
- Decidir los cambios de biológicos en paciente no respondedores
- Decidir si intensificar un biológico o cambiar a otro
- Todas son ciertas

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

**Las respuestas de este cuestionario aparecerán en esta página en el número 2 de 2015.**

**Respuestas del cuestionario del número 4-6 de 2014:** 1c, 2c, 3d, 4e, 5b, 6b, 7a, 8b, 9e, 10b, 11e, 12d, 13e, 14c, 15d, 16d, 17a, 18c, 19a, 20e.