

Usos terapéuticos de los anticuerpos monoclonales

Gayne Ruby Medina Murillo,* Ulises Rodríguez-Wong**

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales son agentes inmunosupresores que actúan selectivamente sobre los efectos del factor de necrosis tumoral alfa, por lo que están indicados en el tratamiento de aquellas enfermedades donde se requiere inhibir las vías de activación y los efectos inflamatorios mediados por esta citocina: enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, espondiloartritis, neuritis óptica, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barré.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies are immunosupresor agents against tumor necrosis factor alpha. They are used for treatment of inflammatory diseases produced for the action of this citoquin: Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, spondiloarthritis, optic neuritis, polineuropathy, Guillain-Barré syndrome.

Key words: Monoclonal antibodies.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales son agentes inmunosupresores selectivos, se componen de una región constante humana y de otras regiones variables de ratón. Se unen con gran afinidad al TNF (factor de necrosis tumoral) humano, anulando sus acciones biológicas produciendo una reducción de los síntomas y signos de la enfermedad a las 72 horas después de la infusión.¹

Existen diferentes anticuerpos monoclonales en el mercado, el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un DNA recombinante y es el más usado actualmente. Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa, logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfotoxina. Se une tanto al monómero como a la forma homotrimérica del TNF transmembrana. La formación de los complejos inmunes son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL6 y la proteína C reactiva.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

Existen en el mercado diferentes nombres comerciales de estos medicamentos,² entre los que destacan: Amevive,

Xanelim, Enbrel, Remicade, cuyos nombres genéricos son alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab, respectivamente.

Cada vial contiene 100 mg de fármaco en forma de concentrado liofilizado. No contiene conservantes antibacterianos, por lo que, una vez reconstituido, debe administrarse de forma inmediata (primeras tres horas) y no debe guardarse. Debe conservarse a temperatura entre 2 y 8 °C. Cada vial se reconstituye con 10 mL de agua destilada estéril y se deja reposar durante cinco minutos. Dado que el fármaco es una proteína, la solución puede tener algunas partículas translúcidas en suspensión y adquirir un tono amarillento. Debe girarse el frasco suavemente.

Para administrar la perfusión se diluye el fármaco ya reconstituido en un total de 250 mL de suero fisiológico (0.9%), de forma que la concentración final resulte de 0.4-4 mg/mL. El frasco de la medicación debe ser de cristal, polipropileno o polilefina. No hay datos definitivos sobre la necesidad o no de administrar premedicación antes de las infusiones, algunos sugieren la administración de antihistamínicos o esteroides o los dos, orales o I.V. para reducir las reacciones a la infusión, sólo se aconseja en casos de antecedentes de reacciones en ocasiones previas o cuando el tiempo de latencia entre infusiones sea superior a 14 semanas. El fármaco debe administrarse en un periodo mínimo de dos horas, seguido de observación

* Dermatóloga, Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda", ISSSTE.

** Coloproctólogo, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.



durante dos horas más. Deben monitorizarse las constantes vitales antes, durante y después de la infusión, cada 30 minutos. La perfusión se realiza por vía periférica, no se debe perfundir simultáneamente por la misma vía otra medicación. Siempre debe disponerse de carro rojo próximo al paciente por si existieran reacciones a la infusión.

Medicamentos como el metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos pueden seguir administrándose simultáneamente con los anticuerpos monoclonales.

INDICACIONES

En 1992, infliximab fue el primer agente anti TNF- α utilizado en un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide, y ya en el primer ensayo abierto demostró su eficacia para controlar los síntomas de la artritis reumatoide y la actividad inflamatoria.

Induce la remisión de enfermedades graves refractarias a esteroides e inmunosupresores, con dos brotes de actividad en un periodo de seis meses.

Están indicados en padecimientos como artritis reumatoide a dosis de 3 mg por kg de peso corporal y cuando se administra conjuntamente con metotrexato^{3,5} la duración de la respuesta clínica es mayor y se reduce la producción de anticuerpos neutralizantes contra los anticuerpos monoclonales administrados que pudieran producirse. Se repite el tratamiento a las dos y seis semanas.⁶

En el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave^{7,8} y fistulizante que no ha respondido al tratamiento convencional con corticosteroides e inmunosupresores.^{9,10} Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse la existencia de abscesos intraabdominales, los cuales requieran de drenaje quirúrgico¹¹⁻¹⁴ antes de iniciar la perfusión del medicamento. La dosis es de 5 mg/kg en infusión intravenosa durante un periodo de dos horas. Seguida de dosis adicionales a las dos y seis semanas.^{15,16} Se logra una respuesta clínica en 2/3 de los pacientes y en la mitad se consigue la remisión completa a las dos semanas, con una duración de ocho semanas. Las fístulas se cierran 50% en 2/3 de los pacientes con una duración de 10 meses. Este tratamiento también está indicado en las complicaciones de la enfermedad de Crohn, como el pioderma gangrenoso,¹⁷ e incluso en pacientes pediátricos con Crohn.¹⁸⁻²⁰

También están indicados en el tratamiento de trastornos neurológicos como la esclerosis múltiple,²¹ condiciones desmielinizantes localizadas tales como la neuritis óptica, polineuropatía y síndrome de Guillain-Barre.²²

Otras indicaciones son en pacientes con espondiloartritis,^{5,22} psoriasis de grandes placas y artritis psoriásica

con buenos resultados.²³⁻²⁶ En algunos casos preoperatorios para delimitar el proceso inflamatorio y minimizar la cirugía de resección.

Una dosis única produce una respuesta clínica en 80% de los pacientes con remisión completa, este efecto es rápido y se pone de manifiesto durante la primera semana, esta mejoría se acompaña de la disminución de parámetros biológicos de inflamación y abolición de la expresión del factor de necrosis tumoral, esta respuesta se mantiene generalmente entre dos y tres meses.

Debe considerarse fracaso del tratamiento cuando tras tres infusiones no se ha conseguido disminuir la dosis de esteroides.

No se tiene experiencia del tratamiento en pacientes pediátricos.

NECESIDAD DE COTRATAMIENTO

Es recomendable el cotratamiento con inmunosupresores por la posibilidad de que aumenten la respuesta del medicamento y la evidencia de que disminuyen las respuestas inmunes al fármaco.

RETRATAMIENTO

El retratamiento sistemático cada ocho semanas es eficaz en el mantenimiento de la remisión, pero puede no ser necesario en todos los pacientes.

La dosis adecuada es de 5 mg/kg.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- Alergia conocida a proteínas de origen murino.
- Estenosis intestinal.
- En presencia de reacciones a la infusión con presencia de cefalea, hipotensión, náuseas, fiebre y mareos.
- Infecciones virales o bacterianas activas, se debe realizar coprocultivo y en caso de constatarse la infección, ésta debe ser tratada. Se ha notificado una elevada incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab, por ello es importante realizar la prueba de tuberculina y radiografía de tórax antes del tratamiento.^{27,28}
- No aplicar vacunas con virus atenuados.
- Durante el embarazo, por lo que debe utilizarse un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento.
- Durante la lactancia materna.
- Pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, por lo tanto debe realizarse serología del VIH antes del tratamiento.

- Abscesos intraabdominales o perianales asociados o no con la enfermedad de Crohn, se aconseja drenarlos antes del tratamiento.²⁰
- Antecedente de neoplasia de cualquier origen, cinco años previos o sospecha de síndromes linfoproliferativos.
- En lupus eritematoso sistémico o enfermedades autoinmunes.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas debidas a la infusión intravenosa suelen presentarse en 15.6% de los pacientes tratados, destacan la cefalea, náuseas, vértigo, prurito.

Los motivos más frecuentes de abandono del medicamento fueron la dificultad respiratoria, urticaria y disnea que se presentan en 5% de los pacientes tratados.

Reacciones agudas a la infusión

Infecciones de vías respiratorias altas (sinusitis, faringitis y bronquitis) y de vías urinarias.^{27,28}

Formación de autoanticuerpos y pseudolupus, que incluyen manchas en la piel, hipersensibilidad cutánea al sol, úlceras en la boca, inflamación de las articulaciones, pleuritis, pericarditis, anemia, disminución de leucocitos y plaquetas y formación de anticuerpos antinucleares.

Infecciones oportunistas como listeriosis, neumonía por *Neumocistis carinii*, candidiasis grave, aspergilosis, histoplasmosis y tuberculosis.

Menos de 2% de los pacientes tratados presentaron las siguientes reacciones adversas:

- Síncope, hipertensión e hipotensión.
- Anemia, disminución del número de plaquetas y leucocitos.
- Forunculosis, aumento de la sudoración.
- Ansiedad, confusión, depresión.
- Dolores de espalda y musculares y lesión tendinosa.
- Alteraciones linfoproliferativas (linfoma, mieloma).

CONCLUSIONES

El tratamiento con estos medicamentos ha mostrado que más de 65% de los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales experimentan una marcada mejoría de sus síntomas, mejorando su calidad de vida y deteniendo el daño ocasionado por la enfermedad, su papel más importante es de ser un inductor en la remisión de la enfermedad, dicha remisión puede mantenerse después

mediante el empleo de medicamentos de menor costo (metrotexato o leflunomida), por ello para lograr este propósito se pueden emplear cuatro dosis de anticuerpos monoclonales en las semanas 0, 2, 6 y 10; y en casos de exacerbación, siempre se podrá recurrir a una nueva dosis de inducción. Esto reduce considerablemente el costo del tratamiento más efectivo del que se dispone en el momento actual.

Es por ello que estos medicamentos ofrecen una alternativa terapéutica cuando el resto de las opciones terapéuticas han fracasado, los anti-TNF deberían ser utilizados con mayor frecuencia, ya que son efectivos y específicos. Quedan dudas sin resolver sobre la eficacia en repetidas infusiones, sinergismo o antagonismo con otros inmunosupresores y seguridad a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Stigbrand T, Anistom KR, Sundstrom B, Makiya R, Stendahl U. Alternative technologies to generate monoclonal antibodies. *Acta Oncol* 1993; 32: 841-4.
2. Vicenti F, Nasham B, Light S. Daclizumab outcome of phase III trials and mechanism of action double therapy and the triple therapy study groups. *Transplant Proc* 1998; 30: 2125-8.
3. Maini RN. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
4. Harrim NG. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF alpha treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 161-4.
5. Feldman M, Taylor P, Paleolog E, Brennan FM, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy is useful in rheumatoid arthritis and Crohn's disease: analysis of the mechanism of action predicts utility in other diseases. *Transplant Proc* 1998; 30: 4126-7.
6. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151-60.
7. Van Dullemen HM, Van Deventer SJ. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-35.
8. McCabe RP, Woody J, Van Deventer SJ. A multicenter trial of cA2 anti TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A962.
9. Present DH. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
10. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 22-8.
11. Ricart E, Panaccione R, Loftus EU, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the



- Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-9.
12. Schreiber S, Campieri M, Colombari JF, Van Deventer SJ, Feagan B, Fedorak R. Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 1-11.
 13. Cohen RD, Papalia J, Hanauer SB. Infliximab in steroid-sparing in luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120.
 14. Cohen RD, Larson LR, Roth JM. The cost of hospitalization on Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 524-30.
 15. Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1139-46.
 16. Van Assehe G, Vanbeekevoort D, Bielen D. MRI imaging of the effects of infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: A68.
 17. Hong JJ, Merel NH, Hanauer SB. Treatment of pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology* 2001; 120: A621.
 18. Hyans JJ, Morkowitz J, Wyelie R. Use in infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-6.
 19. Khan S, Henderson WA, Kocoshis SA. The use of infliximab in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: A210.
 20. Rodríguez-Wong U. Enfermedad de Crohn. En: Peláez M, Sánchez-Moret R. Ano, recto y colon. JGH Editores 2000; p. 283-7.
 21. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531.
 22. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Am Rheum Dis* 2000; 59: 428-33.
 23. Fredriksson T, Peterson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238.
 24. Lohner ME, Krueger JG, Gottlieb A. Clinical trials of a fully human anti-IL8 antibody for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 989.
 25. Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor - alpha biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-51.
 26. Ellis CN, Krueger GC, Haney JI, Bennett DV, Magilavy DV. Safety and efficacy of retreatment with alefacept in chronic plaque psoriasis. *Am Acad Dermatol* march 2, 2001.
 27. Bouza E. Prevención de infecciones concomitantes al tratamiento anti-TNF. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 84-5.
 28. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwertman WD. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
 29. Furst D, Yocum D, Han C. Clinical benefits of infliximab + methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis who were no responders by ACR criteria. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 80-168.
 30. Chaudhari U, Romeno P, Muecahy LD, Doodey LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Gayne Ruby Medina Murillo
Tepic 113-611, Col. Roma Sur,
C.P. 06760, México, D.F.
Tel.: 5264-8267.