

Tratamiento de la espondilitis anquilosante con infliximab (Remicade®): posible pérdida de eficacia a lo largo del tiempo.

Infliximab, comercializado con el nombre de Remicade®, fue el primer fármaco biológico autorizado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano quimérico (una parte es producida en las células de hibridoma de ratón mediante tecnología de ADN recombinante). Cada vial contiene 100 mg de infliximab y su administración es siempre por vía intravenosa. En la espondilitis anquilosante se administra una dosis inicial es de 5 mg/kg seguida de otras dos dosis adicionales de 5 mg / kg a las dos y seis semanas, respectivamente. Con posterioridad, Remicade® se perfunde por vía intravenosa, por lo general con la misma dosis, cada seis o cada ocho semanas.



Figura 1. Remicade (Infliximab). Su aspecto es de polvo blanco que debe reconstituirse con un solvente para poder administrar por vía intravenosa.

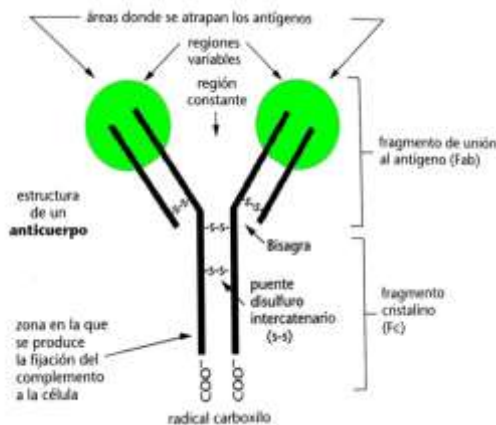
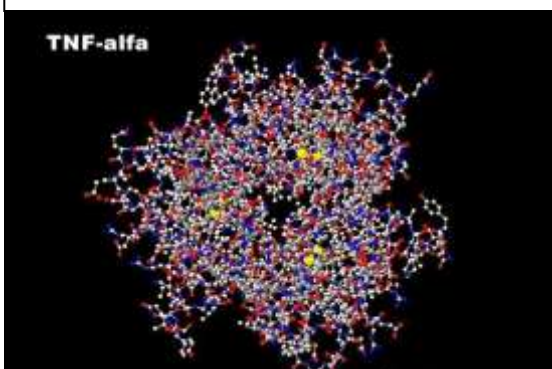


Figura 2. Estructura general de los anticuerpos (inmunoglobulinas). La zona marcada en verde corresponde a la región hipervariable, la que se une al antígeno. En el caso de Infliximab es de origen murino y se une al TNF α .



Cada vial contiene 100 mg de infliximab y su administración es siempre por vía intravenosa. En la espondilitis anquilosante se administra una dosis inicial es de 5 mg/kg seguida de otras dos dosis adicionales de 5 mg / kg a las dos y seis semanas, respectivamente. Con posterioridad, Remicade® se perfunde por vía intravenosa, por lo general con la misma dosis, cada seis o cada ocho semanas. Las perfusiones iniciales deben prolongarse durante un mínimo de dos horas mientras se controlan las constantes del paciente (temperatura, presión arterial, pulso...).

La estructura general de las inmunoglobulinas que forman los anticuerpos se expone en la figura 2. Pero infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico en el que sus regiones variables, es decir, las que se unen al TNF α y lo bloquean, impidiendo la activación de la cascada inflamatoria que esta citocina desencadenaría, son de origen murino. La respuesta clínica suele alcanzarse a la tercera dosis. Tanto la indicación, la administración como los controles deben ser realizados por médicos con experiencia en el manejo de fármacos anti-TNF α y requiere la aplicación de un protocolo consensuado.

En el caso de la espondilitis anquilosante, tanto el laboratorio fabricante como la Sociedad Española de Reumatología han proporcionado recomendaciones específicas. La velocidad de perfusión intravenosa puede acelerarse en pacientes que toleraron bien al menos tres dosis, pero siempre bajo estricto control médico y de enfermería. Lamentablemente, la

tanto el laboratorio fabricante como la Sociedad Española de Reumatología han proporcionado recomendaciones específicas. La velocidad de perfusión intravenosa puede acelerarse en pacientes que toleraron bien al menos tres dosis, pero siempre bajo estricto control médico y de enfermería. Lamentablemente, la

respuesta clínica a Remicade® puede reducirse de manera gradual, siendo necesario incrementar la dosis en cada perfusión o reducir los intervalos de tiempo entre las dosis.

Esto puede ocurrir en casi un tercio de los pacientes con espondilitis anquilosante. El problema obedece a que el paciente desarrolla anticuerpos anti-infliximab, que inactivan el fármaco y lo incapacitan para ejercer su función de bloqueo del TNF α . Además, la aparición de estos anticuerpos frente a infliximab se asocia a una mayor frecuencia de reacciones alérgicas durante y después de la perfusión intravenosa, como urticaria, hipotensión y otros efectos adversos, algunos de ellos potencialmente graves. El empleo concomitante de metotrexato se asocia a menor producción de anticuerpos neutralizantes anti-infliximab y reducen los efectos adversos. La separación excesiva de las dosis o saltarse algunas contribuye al desarrollo de anticuerpos anti-infliximab. Humira® (adalimumab) y Simponi® (golimumab), también son anticuerpos anti-TNF α y, pese a ser totalmente humanizados (no contienen proteínas de ratón ni de otros animales), son capaces de inducir anticuerpos neutralizantes que le impiden ejercer su función y que contribuyen a intensificar los efectos adversos. Aunque el porcentaje de enfermos que desarrolla anticuerpos frente a adalimumab y golimumab es menor que frente a infliximab, no es despreciable.

Sin embargo, otro de los anti-TNF, el segundo en ser aprobado para la espondilitis anquilosante, Enbrel® (etanercept), no presenta este tipo de problemas. Enbrel® no es un anticuerpo sino una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana (véase la figura 2). Actúa, pues, como un señuelo del receptor del TNF α , al que éste se une y queda inactivado.

Obviamente, es el médico quien debe decidir cuándo y como utilizar fármacos de fondo que impidan o dificulten el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a infliximab (Remicade®) e investigar si la pérdida de eficacia del fármaco se debe a este tipo de proceso. Asimismo, decidirá, en caso necesario, el cambio de anti-TNF α , lo que, en inglés se denomina “switching”.

Referencias:

Van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van WM, de Groot ER, Wolbink G, et al. **Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis.** Ann Rheum Dis 2007; 66: 253–6.

Mirjam K de Vries, Gerrit Jan Wolbink, Steven O Stapel, Henk de Vrieze, J Christiaan van Denderen, Ben A C Dijkmans, Lucien A Aarden, Irene E van der Horst-Bruinsma.

Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1252–1254.

Vigo, a 26 de octubre de 2009

Dr. Norberto Gómez Rodríguez
363603827 Reumatólogo

