



## Cartas al Editor

### Respuesta a: «Comprender el concepto de inmunogenicidad»

#### Reply to: «Understanding the immunogenicity concept»

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el editorial de las Dras. Valor y de la Torre titulado «Comprender el concepto de inmunogenicidad»<sup>1</sup> y quisiéramos aportar algunos comentarios a consideraciones publicadas en su editorial.

La inmunogenicidad se define como la formación de anticuerpos dirigidos frente a una proteína y todas las proteínas terapéuticas pueden desencadenar una respuesta inmunitaria no deseada, que depende mucho de su estructura<sup>2</sup>. Existen, 2 tipos de anticuerpos<sup>3</sup>, los anticuerpos no neutralizantes, que se forman contra las estructuras recombinantes de receptor e inmunoglobulina, y se unen al fármaco por una zona diferente de la que emplea para capturar su ligando, por lo que teóricamente no afectan a su mecanismo de acción. Estos anticuerpos unidos al fármaco forman inmunocomplejos que son lentamente eliminados de la circulación disminuyendo la biodisponibilidad del mismo. El otro tipo de anticuerpos son los neutralizantes, que reconocen los idiotipos de los anticuerpos terapéuticos, como el infliximab y el adalimumab, inhibiendo la unión del fármaco a su ligando, lo que se relaciona no solo con un descenso de la concentración del fármaco libre, sino con una disminución de su eficacia<sup>4</sup>. La diferencia entre ellos no solo radica en sus consecuencias clínicas, sino también en la dificultad para su detección<sup>5</sup>.

El tratamiento con fármacos anti-TNF sigue las reglas de la farmacocinética clásica<sup>3</sup>, en la que los niveles de fármaco circulante se relacionan con la eficacia, estando los niveles muy altos (por encima del umbral) asociados a toxicidad y los niveles bajos asociados a falta de eficacia<sup>5</sup>. Las concentraciones séricas de fármacos anti-TNF presenta una gran variabilidad debido a una diversidad de factores, siendo la presencia de anticuerpos frente al fármaco la causa principal de que estos niveles bajen de manera evidente a concentraciones subóptimas, lo cual se relaciona con la pérdida de eficacia, la necesidad de aumentar la dosis y la aparición de reacciones infusionales<sup>6</sup>. Un metaanálisis con una revisión sistemática de la literatura reciente, donde se analizan todos los artículos publicados hasta la fecha sobre la inmunogenicidad del tratamiento anti-TNF, llega a esas conclusiones<sup>4</sup>.

Todavía hay muchos clínicos, probablemente apoyados por datos de los ensayos clínicos<sup>7-9</sup>, que consideran la inmunogenicidad un problema poco importante y tienen la idea de que la formación de anticuerpos antifármacos bloqueadores del TNF tiene unas consecuencias clínicas limitadas, y hay varias razones

que pueden explicar este punto de vista. Primero, el uso de técnicas poco sensibles<sup>10</sup> limita la detección de los anticuerpos en muchos pacientes y no da una idea real de su frecuencia. Segundo, la diferente incidencia de la inmunogenicidad, incluso con el mismo fármaco y la misma enfermedad, quita credibilidad clínica a la inmunogenicidad, pero puede deberse al momento de recogida del suero, a los diferentes métodos usados para la determinación de los anticuerpos, al tiempo de exposición al fármaco y a otras variables todavía no bien conocidas. En tercer lugar, el impacto de la inmunogenicidad en la práctica clínica no se podrá evaluar en todas sus consecuencias mientras que su determinación no se incluya en la rutina clínica y se puedan obtener suficientes datos como para relacionar los diferentes eventos clínicos con los niveles de fármaco y la presencia de anticuerpos antifármaco.

La inmunogenicidad es un proceso dinámico<sup>11-13</sup>, pudiendo aparecer anticuerpos antifármaco incluso a los 2 y más años del tratamiento biológico, por lo que la determinación de la frecuencia de inmunogenicidad en los ensayos clínicos, habitualmente de corta duración, y en los estudios de extensión, donde solo se incluyen los completadores, está lógicamente infraestimada. El hecho de que en un paciente no se haya podido demostrar anticuerpos en un momento del tratamiento no implica que no se puedan detectar meses más tarde, pues en ello intervienen diversos factores, como la duración del tratamiento, el tratamiento concomitante y la pauta de administración, entre otros. Por ejemplo, un paciente que haya producido poca cantidad de anticuerpos, que al circular asociados al fármaco no son detectados, podrá resultar positivo para estos si la administración del fármaco se espacia tanto como para que desaparezca de la circulación siguiendo las pautas habituales de la farmacocinética.

Uno de los mayores obstáculos para valorar la inmunogenicidad es la dificultad de medir anticuerpos anti-anticuerpos. Como los epítomos inmunogénicos de cada fármaco no están todavía identificados, se han desarrollado ensayos que evalúan la unión del fármaco marcado (enzimáticamente o radiactivamente) con el anticuerpo presente en el suero. Los ensayos más utilizados hasta el momento, y que se encuentran recogidos en 2 buenas revisiones actuales<sup>4,6</sup>, se agrupan fundamentalmente en 2 métodos: el ELISA y el RIA, como es bien mencionado en el editorial que comentamos. El hecho de que no existan todavía patrones estándar de concentración conocida, que permitan establecer valores consensuados de umbral de positividad, no implica que los ensayos no estén validados, no sean reproducibles o no sean útiles para obtener conclusiones con relevancia clínica. Los métodos de ELISA y RIA han dado sobradas muestras a lo largo de la historia de la inmunología, incluyendo el campo de la reumatología, de ser extremadamente útiles para obtener datos de valor diagnóstico y pronóstico. Incluso ELISA tan escasamente estandarizados como son los empleados para detectar anticuerpos antifosfolípidos, donde después de 25 años desde su descripción todavía no existe consenso sobre la naturaleza de los epítomos antigénicos, ni

Véase contenido relacionado en DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.09.002>

sobre las condiciones concretas de los ensayos<sup>14</sup>, se utilizan en la clínica diaria y se les confiere un valor diagnóstico y pronóstico evidente. Por no mencionar igualmente la poca uniformidad que existe entre los métodos para detectar anticuerpos frente a citoplasmas de los granulocitos<sup>15</sup>, campo en el que todavía no existe estandarización que establezca si es más adecuado o más relevante realizar una inmunofluorescencia sobre granulocitos o ensayos enzimáticos con antígenos purificados específicos. Sin embargo, estos ensayos producen información de suma utilidad clínica, siendo tanto el laboratorio como el clínico conscientes de sus limitaciones. En nuestra opinión, los ensayos que se están empleando en la actualidad para evaluar la inmunogenicidad no carecen de sensibilidad, especificidad o reproducibilidad adecuadas, sino más bien posiblemente es necesario que aprendamos a interpretar los resultados en el marco de las circunstancias de los pacientes tratados.

Todos estos ensayos tienen el problema de la interferencia de la presencia del fármaco a la hora de poder detectar los anticuerpos. Si existe fármaco en el suero formará inmunocomplejos con los anticuerpos, y los complejos no son detectados por el ELISA y el RIA habituales. Algunos autores<sup>16,17</sup> han descrito procedimientos de disociación ácida que permiten detectar bajos niveles de anticuerpos en complejo con el fármaco presentes desde momento temprano de la terapia, pero con poca o nula repercusión clínica, puesto que no llegan a neutralizar los niveles de medicamento circulante. El ensayo de ELISA puente, que detecta solo niveles de anticuerpos en exceso sobre la concentración de fármaco, es admitido actualmente<sup>17</sup> como el que mejor refleja la repercusión clínica de la inmunogenicidad, puesto que un resultado positivo en este ensayo implica una ausencia total de medicamento libre y, por lo tanto, con falta de eficacia clínica.

En conclusión, podríamos decir que, en nuestro criterio, la inmunogenicidad de los fármacos biológicos es una señal de alarma, que puede resultar de mucha utilidad a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Sin embargo, y de acuerdo con los autores del editorial comentado, la eficacia clínica de los fármacos reside en los niveles terapéuticos circulantes, siendo la inmunogenicidad un actor secundario al que hay que tener en cuenta fundamentalmente porque provoca la disminución anómala o la desaparición de fármaco y, por lo tanto, la pérdida de la eficacia de este.

## Bibliografía

1. Valor L, de la Torre I. Understanding the immunogenicity concept. *Reumatol Clin.* 2013;9:1-4.
2. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1257-9.
3. Bendtzen K. Anti-TNF-alpha biotherapies: Perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy.* 2012;4:1167-79.
4. Garces S, Demengeot J, Benito-García 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.* 2012,

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>. PMID: 23223420 [Epub ahead of print].

5. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:211-5.
6. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: A real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:165-78.
7. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infiximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
8. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-9.
9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Barbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
10. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:431-5.
11. Bartelds GM, Kriekaert 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;305:1460-8.
12. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno 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.
13. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, Bonilla G, Villalva A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1955-60.
14. Reber G, Boehlen F, de Moerloose P. Technical aspects in laboratory testing for antiphospholipid antibodies: Is standardization an impossible dream? *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:340-6.
15. Segelmark M, Westman K, Wieslander J. How and why should we detect ANCA? *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:629-35.
16. Van Schouwenburg PA, Bartelds GM, Hart MH, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals "hidden" immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods.* 2010;362:82-8.
17. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink GJ, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods.* 2011;372:196-203.

Alejandro Balsa<sup>a,\*</sup>, Chamaida Plasencia<sup>a</sup> e Dora Pascual-Salcedo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Alejandro.balsa@salud.madrid.org (A. Balsa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.03.004>

## Respuesta a Balsa et al. en relación con la revisión «Entendiendo el concepto de inmunogenicidad»

### Reply to Balsa et al. relative with the review «Understanding the concept of immunogenicity»

Sr. Editor:

Agradecemos a Balsa et al. su interés y sus comentarios a la revisión «Entendiendo el concepto de inmunogenicidad»<sup>1</sup>, aportando su opinión al concepto de inmunogenicidad aplicada de forma más concreta a las terapias biológicas en Reumatología. También agradecemos al editor de REUMATOLOGÍA CLÍNICA su invitación a

responder, lo que pone de manifiesto una vez más el compromiso de la revista en la difusión de controversias de gran actualidad. Con estas líneas queremos acotar algunos de los comentarios realizados.

Es bien conocido que estandarizar y validar ensayos en inmunología, especialmente en el área de autoinmunidad, es un procedimiento extremadamente arduo y complejo. Por ello, aquellas determinaciones que presentan a lo largo del tiempo una alta variabilidad interlaboratorio y/o intermétodo requieren siempre consensos para establecer los pasos que se deben seguir con el objetivo de homogeneizar resultados e intentar optimizar las técnicas con el fin de otorgarles la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad pertinentes. En el caso de la determinación