

sobre las condiciones concretas de los ensayos¹⁴, 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 granulocitos¹⁵, 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^{16,17} 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 actualmente¹⁷ 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^{a,*}, Chamaida Plasencia^a e Dora Pascual-Salcedo^b

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b 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»¹, 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

de inmunogenicidad en terapias biológicas, estos procedimientos aún no han sido suficientemente documentados en el área de la Reumatología. Nuestro deber es promover la validación y la estandarización de las técnicas, y cuando esto no resulta posible, el paso siguiente por norma es aunar esfuerzos entre los grupos implicados y establecer un consenso.

Afortunadamente, en esta línea, la comunidad científica internacional ha reconocido la necesidad de trabajar en conjunto y en el año 2012 se creó el grupo *Anti-Biopharmaceutical Immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK. European Union Innovative Medical Initiative (ABIRISK)*². Su principal objetivo es el establecimiento de normas internacionales, estándares internos y técnicas de detección consistentes aplicados a cada fármaco biológico comercializado. En un futuro cercano, estableciendo estudios multicéntricos y utilizando las técnicas apropiadas, la determinación tanto de la inmunogenicidad como de los niveles de fármaco irá ganando terreno en la monitorización de pacientes en tratamiento con terapias biológicas.

Los ejemplos mencionados por Balsa et al., para resaltar las dificultades que han existido en la estandarización de las técnicas de detección de los anticuerpos antifosfolípido (AAF) y de los anticuerpos anticitoplasma granulocitario^{3,4}, y su aplicación en la práctica clínica habitual, son perfectamente válidos. Sin embargo, ambas determinaciones y su interpretación están avaladas por grupos internacionales de consenso, numerosas publicaciones y estudios multicéntricos con intercambio de muestras biológicas, con el objetivo de acordar rangos de detección, establecer directrices para los ensayos y el uso de curvas de calibración y puntos de corte apropiados^{3,5,6}.

En el caso específico de los AAF, que comienzan a describirse en el año 1983, fue el consenso de Sapporo, en el año 1999, el que permitió definir los criterios clínicos y, sobre todo, de laboratorio para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF), que incluía la presencia del anticoagulante lúpico y los isotipos G y/o M de anticardiolipina⁷. En vista de la variabilidad persistente en las determinaciones de AAF por parte de diversos grupos de investigadores en el marco del SAF, estos criterios fueron revisados en el consenso de Sídney en el año 2005, cuando se añade la determinación de antiglicoproteína 1 B2 a los criterios diagnósticos de laboratorio, criterios que actualmente se consideran válidos internacionalmente^{3,8-10}.

Con respecto al análisis reglado de estudios observacionales en epidemiología y la revisión bibliográfica citados por Balsa et al., ambas publicaciones concluyen que aunque las tendencias con respecto a respuesta clínica son claras evaluando los diferentes estudios en su totalidad, la heterogeneidad de las cohortes estudiadas, el uso de técnicas aún no estandarizadas y la imprecisión de los ensayos hacen arriesgado establecer correlaciones fidedignas con respuesta clínica a la terapia biológica^{11,12}. Llama la atención especialmente la revisión de Vincent et al., que detalla fármaco por fármaco la gran variabilidad de resultados con respecto a los datos de inmunogenicidad¹².

Como comentan Balsa et al., en el caso de la detección de anticuerpos específicos según isotipo y afinidad, la técnica conocida como disociación ácida es un procedimiento muy útil en inmunología que ya se ha utilizado para determinar anticuerpos antifármaco y seguramente seguirá integrándose en el diseño de estas técnicas¹³⁻¹⁵.

Finalmente, como autoras, nos gustaría expresar que la motivación máxima de esta revisión era poner de manifiesto la complejidad en torno a la determinación de la inmunogenicidad

que otras especialidades médicas han experimentado previamente, para poder entender y aplicar estos conceptos tan importantes de una forma efectiva en el área de la Reumatología. El editorial «Entendiendo el concepto de inmunogenicidad» ha logrado el más importante de nuestros objetivos, que era aumentar el interés y promover la discusión sobre este tema entre los lectores de REUMATOLOGÍA CLÍNICA.

Bibliografía

1. Valor L, de la Torre I. Understanding the immunogenicity concept. *Reumatol Clin.* 2013;9:1-4.
2. Anti-Biopharmaceutical Immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK. Newsletter 2012.
3. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC, European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standardization Group. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1860.
4. Segelmark M, Westman K, Wieslander J. How and why should we detect ANCA? *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:629-35.
5. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA assay standardization. *Kidney Int.* 1998;53:743-53.
6. Savige J, Gillis SD, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Path.* 1999;112:507-13.
7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
9. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009;113:985.
10. Pierangeli S, Groot P, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, et al. «Criteria» aPL tests: Report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, April 2010. *Lupus.* 2011;20:182-90.
11. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia 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. PMID: 23223420 [Epub ahead of print].
12. 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.
13. Patton A, Mullenix MC, Swanson SJ, Koren E. An acid dissociation bridging ELISA for detection of antibodies directed against therapeutic proteins in the presence of antigen. *J Immunol Methods.* 2005;304:189-95.
14. Smith HW, Butterfield A, Sun D. Detection of antibodies against therapeutic proteins in the presence of residual therapeutic protein using a solid-phase extraction with acid dissociation (SPEAD) sample treatment prior to ELISA. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;49:230-7.
15. 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.

Lara Valor e Inmaculada de la Torre*

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: larissa.valor@salud.madrid.org (L. Valor), inma.torre.ortega@googlemail.com (I. de la Torre).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.03.005>