

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

Perfil farmacocinético de los anticuerpos monoclonales

Dr. Héctor Telechea.

Prof. Adjunto Departamento Farmacología y Terapéutica. F. Medicina. UdelaR.

Los medicamentos biológicos fueron diseñados con un objetivo primordial intentar mejorar la eficacia terapéutico y/o el perfil de seguridad de los medicamentos de síntesis química utilizados en el tratamiento de distintas patologías (enfermedades oncológicas, inflamatorias y hematológicas).

Los "biológicos", en especial los anticuerpos monoclonales presentan importantes diferencias frente a los medicamentos clásicos de síntesis química.

Uno de los principales determinantes de estas diferencias es el elevado peso molecular de los mismos.

Estas diferencias determinan procesos farmacocinéticos diferentes a los clásicamente descritos tales como la metabolización a través de los sistemas microsomales hepáticos y la excreción a nivel renal.

La complejidad estructural de los medicamentos biológicos ha aumentado en forma progresiva. Al comparar el peso molecular de la insulina frente al de los nuevos anticuerpos monoclonales se concluye....

La mayoría de los anticuerpos monoclonales se administran por vía intravenosa. Aquellos que se utilizan por vía intramuscular y/o subcutánea presentan una velocidad de absorción lenta comparada frente a los medicamentos de síntesis química o frente a medicamentos biológicos de menor complejidad estructural. Además la fracción absorbida suele ser baja a intermedia en comparación con los de síntesis química, debido a la proteólisis que ocurre en el líquido intersticial y el sistema linfático.

Los anticuerpos monoclonales administrados por estas vías, alcanzan la concentración máxima en un plazo que puede variar entre 5 a 20 días.

Este comportamiento farmacocinética es secundario a que el proceso de absorción se produce a través del sistema linfático y no a través del sistema venoso, debido a su elevado peso molecular.

Los anticuerpos monoclonales suelen presentar un volumen de distribución similar al volumen plasmático. Debido a su elevado peso molecular su capacidad

para difundir a través de las membranas biológicas es escasa. A esto se le suma su naturaleza hidrofílica que también limita la misma. Cuando los mismos se encuentran dirigidos frente a antígenos solubles que se encuentran en plasma esta restricción al plasma no afecta su capacidad de acceder al sitio blanco. Sin embargo cuando el objetivo de los mismos se encuentra a nivel tisular (ejemplo tejido tumoral), su escasa capacidad de distribuirse puede afectar su acceso al sitio blanco y la respuesta terapéutica.

Además el propio tejido tumoral aumenta la presión del líquido intersticial lo que dificulta aún más la penetración tisular de los anticuerpos monoclonales.

El propio tejido tumoral puede actuar como una "especie de barrera", cuando posee una elevada concentración de receptores para el anticuerpo en la periferia, lo que limita el acceso del mismo al centro del tejido tumoral. Esto hechos determinan que la distribución de los anticuerpos monoclonales a nivel tumoral no sea homogénea.

En la actualidad se han desarrollado fragmento de anticuerpos, con el objetivo de mejorar la penetración tisular.

La vida media de eliminación suele ser prolongada, lo que permite un efecto duradero, una frecuencia de administración baja y también aumenta el tiempo en el cual el paciente es susceptible de presentar efectos adversos.

Debido a su elevado peso molecular no son excretados en la orina ni metabolizados a nivel hepático por el sistema microsomal hepático.

Los mismos son metabolizados hacia péptidos y aminoácidos los cuales pueden ser utilizados en la síntesis de proteínas o son excretados por la orina.

Los mecanismos de eliminación de los anticuerpos monoclonales no han sido claramente establecidos. La misma se produciría en distintos sitios del organismo: hígado, sistema retículo endotelial.

El SRE juega un importante rol en la eliminación de las inmunoglobulinas endógenas. No se ha determinado la importancia de esta vía en la eliminación de los anticuerpos monoclonales.

Otro mecanismo es la degradación a nivel de las células dianas, que se produce luego de la internalización y es degradada posteriormente a nivel de los lisosomas. Se cree que este mecanismo presenta mayor importancia en la eliminación de los anticuerpos monoclonales que aquella mediada por el SRE.

Esta vía de degradación es saturable, debido a que las células diana son finitas y pueden presentar cinética de eliminación saturable (no lineal).

La pinocitosis y la endocitosis, el anticuerpo monoclonal es internalizado y a nivel intracelular se evita la rápida degradación a través del receptor de Brambell. Una vez unida a este receptor la Inmunoglobulina es transportada nuevamente a la superficie celular, donde es liberada nuevamente hacia la circulación. De esta manera se prolonga la vida media de la Ig G. Este receptor no suele ser saturado por las dosis habitualmente utilizadas con los anticuerpos monoclonales. El receptor de Brambell se encuentra universalmente distribuido dentro del organismo pero se encuentra en una mayor concentración en las células endoteliales y en las células epiteliales renales. La IgG que no se une a este receptor a nivel intracelular es degradada a nivel de los lisosomas hacia aminoácidos.

La IgG endógena presenta una cinética de eliminación no lineal, con la peculiaridad que el clearance de eliminación es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son mayores. Este comportamiento se explica por la saturación del receptor de Brambell en altas dosis. Los anticuerpos monoclonales no suelen compartir este comportamiento cinético, debido a que con las dosis utilizadas en la clínica, las concentraciones plasmáticas alcanzadas no son suficientes para saturar el receptor.

Estos procesos de eliminación y distribución a su vez pueden ser alteradas cuando se produce una reacción inmunológica frente al anticuerpo monoclonal. La presencia de estos anticuerpos también se ha asociado con una disminución del nivel circulante del anticuerpo monoclonal y pérdida de la eficacia del mismo.

Las interacciones farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales no se producen por los clásicos mecanismos descritos de inducción e inhibición de los sistemas enzimáticos hepáticos. Sin embargo puede resultar un efecto sobre la actividad de los sistemas microsomales a través de la disminución de distintos mediadores inflamatorios. El descenso en los niveles de IL-6 producida por tocilizumab determina una disminución en la expresión de distintos citocromos hepáticos (CYP 1A2, 2C9, 2C19). El uso de basiliximab, se asoció con una disminución en los niveles de ciclosporina, lo cual sería secundario a disminución en la actividad del CYP.

De los distintos pasos farmacocinéticos descritos, se desprende que es necesario el desarrollo de una "nueva farmacología" para el estudio de los mismos.