

Seguridad de adalimumab

M. Ferran y R.M. Pujol

Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Resumen. En la psoriasis, los datos de seguridad para adalimumab son similares a los descritos en las otras indicaciones autorizadas para este fármaco. La mayoría de efectos adversos objetivados (principalmente reacción en el punto de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior) son de intensidad leve y no requieren la retirada del fármaco. Los efectos adversos graves han sido descritos en una baja proporción de pacientes e incluyen infecciones (tuberculosis y otras infecciones oportunistas), procesos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes y procesos desmielinizantes. De forma similar a otros tratamientos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la experiencia con adalimumab sólo aporta información con respecto a su seguridad a medio plazo, por lo que deberán pasar unos años para poder confirmar estos resultados a más largo plazo. Por todo esto es imprescindible realizar un cribaje correcto de los pacientes candidatos al fármaco y monitorizarlos estrechamente durante el período de tratamiento y hasta 5 meses después.

Palabras clave: adalimumab, anti-TNF- α , efecto adverso, seguridad, acontecimiento adverso grave.

SAFETY OF ADALIMUMAB

Abstract. The safety data for adalimumab in psoriasis are similar to those described for other indications authorized for this drug. Most of the adverse effects observed (mainly, reaction at the injection point and upper respiratory tract infections) are of mild intensity and do not make it necessary to discontinue the drug. Serious adverse effects have been described in a low proportion of patients and include infections (tuberculosis and other opportunistic infections), lymphoproliferative conditions, autoimmune diseases and demyelinating processes. Similar to other anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) treatments, the experience with adalimumab only provides information regarding its middle term safety. Thus, some years are needed to verify these results in the longer term. Due to this, the patients who are candidates for the drug must be correctly screened and they must be closely monitored during the treatment period and until 5 months after it.

Key words: adalimumab, anti-TNF α , adverse effect, safety, serious adverse event.

Introducción

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1 producido por tecnología de ADN recombinante, con una elevada afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral (TNF)- α . De forma similar al infliximab, se une tanto a la fracción soluble del TNF- α como a la fracción unida a las células, impidiendo su unión con los receptores de superficie p55 y p75 de las células diana e impidiendo así la posterior activación de la cascada proinflamatoria.

En comparación con los tratamientos sistémicos tradicionales utilizados para la psoriasis, adalimumab presenta un perfil de seguridad similar a otros fármacos anti-TNF- α , con escasos efectos adversos. Tras más de 10 años de experiencia con adalimumab y con más de 190.000 pacientes tratados, puede afirmarse que es un fármaco habitualmente bien tolerado.

La presente revisión trata sobre la seguridad de adalimumab. La información recogida proviene de los ensayos clínicos (uno de los cuales tiene como principal objetivo evaluar la seguridad de adalimumab)¹, de los casos clínicos descritos en la literatura, de estudios observacionales prospectivos, de la ficha técnica de adalimumab y de las bases de datos de la *Food and Drug Administration* (FDA).

Correspondencia:
Marta Ferran Farrés.
Servicio de Dermatología.
Hospital del Mar. IMAS.
Paseo Marítimo, 25-29.
08003 Barcelona. España.

mferran@imas.imim.es

Acontecimientos adversos

La seguridad de adalimumab se ha estudiado en más de 10.000 individuos en diferentes ensayos clínicos de pacien-

tes con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis juvenil idiopática y enfermedad de Crohn². Más de 300 de estos pacientes habían estado sometidos a tratamiento con adalimumab por un período mínimo de 5 años³.

Burmester et al revisaron los datos de seguridad de todos los ensayos clínicos de adalimumab en las distintas patologías². Calcularon las tasas de acontecimientos adversos graves (AAG) de interés, que se definen como acontecimientos adversos fatales o de riesgo para la vida, que requirieron o prolongaron la estancia hospitalaria, que causaron una incapacidad persistente o significativa, que dieron lugar a una anomalía congénita, a un defecto de nacimiento o a un aborto (espontáneo o voluntario), o que ocasionaron la práctica de una intervención quirúrgica o médica para prevenir cualquiera de los supuestos anteriores. Las tasas de los AAG se compararon con las previamente descritas en los ensayos clínicos publicados de adalimumab en el tratamiento de la AR. Dichos autores detectaron un perfil de seguridad similar para cada una de las distintas patologías inmunológicamente mediadas. Sin embargo, un análisis de los datos del registro BIOBADASER de la Sociedad Española de Reumatología, que incluye pacientes en tratamiento biológico, muestra que los perfiles de seguridad de los fármacos anti-TNF podrían ser diferentes en las distintas enfermedades reumatológicas⁴.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento como consecuencia de reacciones adversas fue similar en el grupo de pacientes tratados con adalimumab y en el grupo control¹.

Reacciones en el punto de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección representan el efecto adverso más frecuentemente descrito, observándose en hasta el 16% de los pacientes tratados con adalimumab (en relación con el 10% de los pacientes tratados con placebo o control activo)⁵⁻⁷.

Las reacciones locales se describen como eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación. Suelen ser reacciones de intensidad leve-moderada, tributarias de tratamiento con corticosteroides tópicos y/o antihistamínicos orales, que aparecen en el primer mes de tratamiento y disminuyen con el tiempo⁶. Sólo de forma excepcional, estas reacciones localizadas en los puntos de inyección han motivado una interrupción del tratamiento.

Infecciones

En los pacientes tratados con adalimumab se ha calculado una incidencia de infecciones de 1,49 por paciente-año, parecido al 1,42 por paciente-año observado en los pacientes tratados con placebo y control activo⁵. Las infecciones más

frecuentemente descritas incluyeron procesos infecciosos del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. Tras resolverse la infección, la mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con adalimumab⁷.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de pacientes tratados con adalimumab, se ha descrito una incidencia de infecciones graves de 0,04 por paciente-año, próximo al 0,02 en los pacientes tratados con placebo y control activo⁶. En los análisis de seguridad de adalimumab en pacientes con AR, la tasa de infecciones graves fue de alrededor del 0,05 pacientes-año, una cifra similar a las tasas descritas para población con AR³.

Dentro de las infecciones graves se han descrito casos de neumonía, pielonefritis, artritis séptica, infecciones de prótesis, infecciones postquirúrgicas, celulitis, diverticulitis y septicemia. Asimismo, deben incluirse la tuberculosis (TBC), siendo la forma extrapulmonar la más frecuente, e infecciones oportunistas invasivas (como la histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonitis criptocócica, aspergilosis pulmonar, nocardiosis, toxoplasmosis y listeriosis)^{3,6,8}. También se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus.

En los ensayos clínicos de adalimumab en AR, previamente a la introducción de la valoración rutinaria de la presencia de infección tuberculosa, se detectaron en Europa unas tasas de TBC de 1,3% pacientes-año³. Una vez instaurada de forma rutinaria la valoración de la TBC, su incidencia se redujo a un 0,33% de casos por paciente-año³. Estos resultados son similares a los observados con otros tratamientos anti-TNF- α . El informe de la base de datos BIOBADASER del año 2006⁹, valorando los pacientes sometidos a tratamiento con alguno de los fármacos anti-TNF- α , evidenció que previamente al primer trimestre del año 2002 (cuando no se realizaba una valoración previa de TBC) se detectaron 41 casos de TBC (0,4%), mientras que después del primer trimestre del 2002 solamente se detectaron 15 casos (0,17%) (8 con infliximab, 4 con adalimumab, y 3 con etanercept). De estos 15 casos, 8 presentaron una intradermorreacción de Mantoux negativa y no se les había realizado la repetición de la prueba (*booster*), y otros dos casos recibieron terapia anti-TNF a pesar de tener una prueba de Mantoux positiva sin seguir tratamiento con isoniazida. Estos datos ilustran la necesidad de realizar una correcta valoración de una posible infección tuberculosa latente o activa, previamente al inicio de un tratamiento con un fármaco anti-TNF- α .

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no se observó evidencia de hipersensibilidad retar-

dada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, ni alteraciones en el recuento de células efectoras T y B y células *natural killer* (NK), de monocitos/macrófagos, o de neutrófilos⁵.

Procesos linfoproliferativos y neoplásicos

Procesos linfoproliferativos

La incidencia de procesos linfoproliferativos descritos en los pacientes tratados con adalimumab es baja. En ensayos controlados de pacientes con AR se ha descrito una tasa de linfomas de 0,21% pacientes-año, y en ensayos abiertos y fases no controladas de ensayos clínicos, un 0,12%³. Los casos de linfomas descritos incluyen linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (tanto linfomas de células B, como linfomas de células T, incluyendo linfomas del sistema nervioso central y linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas [MALT]).

Schiff et al compararon la tasa estandarizada de incidencia (TEI) de linfomas en pacientes con AR tratados con adalimumab (3,19), y la TEI de linfomas en pacientes con AR anteriores a la era de los biológicos (estratificados según la gravedad de la enfermedad)³. Se objetivó que la TEI de linfomas en pacientes tratados con adalimumab era menor que la TEI detectada en pacientes no tratados que presentaban una AR moderada (TEI = 5,4) o grave (TEI = 25,8)¹⁰. Estos hallazgos podrían sugerir un efecto protector de adalimumab para desarrollar enfermedades malignas en pacientes con AR moderada-grave. Sin embargo, el período de seguimiento con adalimumab en estos estudios fue siempre corto, y para confirmar dichas observaciones se precisan estudios a más largo plazo.

En una reunión de la FDA en 2003 se evaluó la seguridad de los distintos fármacos anti-TNF- α utilizados para la AR (influximab, adalimumab y etanercept) a partir de ensayos clínicos aleatorizados y de la experiencia adquirida tras su comercialización¹¹. Se detectó un mayor riesgo para desarrollar linfomas, sin que pudiera establecerse una comparación entre los distintos fármacos. Se sugirió que los anti-TNF- α podrían acelerar el desarrollo de linfomas originados en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor prolongado (metotrexato o ciclosporina). Sin embargo, para confirmar estos resultados se precisa una monitorización adecuada de los pacientes y estudios adicionales a largo plazo.

Neoplasias

No se ha demostrado un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias sólidas en pacientes tratados con adalimumab. La TEI calculada en pacientes tratados con adalimumab es de aproximadamente 1,0. Se ha descrito el desarrollo de algunas neoplasias mamarias, colorrectales, cérvico-uteri-

nas, prostáticas, biliares, melanoma maligno y otros carcinomas^{6,12}.

Debido a su relación con el cáncer cérvico-uterino, algunos autores recomiendan descartar el virus del papiloma humano, sobre todo las cepas oncogénicas, en las pacientes que vayan a ser tratadas con una terapia biológica, incluyendo adalimumab⁸.

Enfermedades desmielinizantes

Las enfermedades desmielinizantes se han descrito para todos los tratamientos anti-TNF- α , en forma de casos clínicos, o en los estudios postcomercialización. Debido a las limitaciones de la recogida de datos postcomercialización (por diagnósticos no verificados, información médica incompleta o presencia de variables que se prestan a confusión) es difícil establecer una clara relación causal¹³. Sin embargo, algunos autores han sugerido que existiría un riesgo más elevado de enfermedades desmielinizantes en pacientes en tratamiento con anti-TNF- α .

Schiff et al describieron 10 casos de enfermedad desmielinizante entre los 12.506 pacientes-año con AR expuestos a adalimumab (0,08% pacientes-año)³. De éstos, 6 casos fueron una esclerosis múltiple, dos casos un cuadro de desmielinización inespecífico y dos casos un síndrome de Guillain-Barré. En la literatura se han descrito casos clínicos de neuritis óptica con adalimumab^{14,15} y un caso de parestesias con afectación motora acompañante en una extremidad¹⁶.

La aparición de clínica neurológica obliga a la retirada del fármaco. En algunos casos la sintomatología desaparece completamente, en otros parcialmente y en algunas ocasiones tiende a persistir^{16,17}.

Hasta que no existan estudios que descarten estas hipótesis, se deberá evitar prescribir adalimumab (y otros anti-TNF- α) en pacientes con antecedentes de una enfermedad desmielinizante.

Formación de autoanticuerpos y síndrome lupus-like

Se ha observado el desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) en los ensayos clínicos de fase I-IV en pacientes con AR y títulos basales de ANA negativos. Se detectó su presencia en un 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 8,1% de los pacientes del grupo placebo y en controles activos en la semana 24⁵.

Se ha descrito la presencia de ANA tras los diferentes tratamientos con anti-TNF- α , pero se desconoce su relevancia clínica real¹¹. Junto con un importante papel como citoquina proinflamatoria, el TNF- α puede ocasionar un efecto inmunosupresor regulando la función celular presen-



Figura 1. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (confirmado por biopsia) en la espalda de una paciente con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab.

tadora de antígenos y la apoptosis de las células T potencialmente autorreactivas. En este sentido, se ha propuesto que el bloqueo del TNF- α podría dar lugar al desarrollo o al desenmascaramiento de enfermedades autoinmunes¹¹.

La observación de signos clínicos sugestivos de un síndrome similar a lupus eritematoso ha sido descrito en 13 pacientes de los 10.050 con AR tratados con adalimumab en ensayos clínicos³. En estos pacientes la clínica observada era predominantemente cutánea (fig. 1), acompañada de fotosensibilidad y serositis (pleural y/o pericárdica). Ningún paciente desarrolló criterios de lupus sistémico y todos mejoraron tras interrumpir el tratamiento.

Una paciente fue diagnosticada de un síndrome antifosfolípido, y otro caso desarrolló una trombosis venosa profunda asociada a la presencia de anticuerpos anticardiolipina positivos³.

Insuficiencia cardiaca congestiva

No existen estudios realizados específicamente para evaluar la seguridad de adalimumab en pacientes con enfer-

medad cardiovascular⁷. Sin embargo, ante los resultados de los ensayos con otros anti-TNF- α , debe evitarse adalimumab en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-grave (clase III y IV de la *New York Heart Association* [NYHA]).

En los ensayos con adalimumab de pacientes con AR, 44 pacientes presentaban unos antecedentes patológicos de insuficiencia cardiaca. En tres de estos casos (7%) se objetivó el desarrollo de una insuficiencia cardiaca congestiva³. De los restantes 10.006 pacientes sin historia clínica previa de cardiopatía, se detectaron 32 casos (0,3%) de insuficiencia cardiaca congestiva.

Algunos autores sugieren la práctica de un ecocardiograma en los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca compensada (clase I-II de la NYHA)¹³. Aquellos pacientes que presenten una fracción de eyección normal podrán ser candidatos a adalimumab tras informar detalladamente al paciente de los riesgos potenciales del fármaco, y establecer una estrecha monitorización con el objetivo de detectar cualquier signo o síntoma que indique un empeoramiento de la función cardiaca.

Reacciones de hipersensibilidad

A pesar de sus características estructurales de origen enteramente humano, adalimumab parece ocasionar algún grado de respuesta inmune. Aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes desarrollan títulos bajos de anticuerpos específicos anti-adalimumab, al menos en una ocasión, durante el tratamiento⁵. Estos porcentajes se elevan a un 8-12% si adalimumab no se asocia al tratamiento concomitante con metotrexato. La presencia de estos anticuerpos anti-adalimumab no se correlaciona con la aparición de efectos adversos, aunque se ha asociado con un aumento del aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab⁵.

En un 1% de los pacientes se han descrito reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilactoides, urticaria, erupción fija pigmentaria y reacción no específica). Adalimumab ha sido administrado en pacientes que previamente habían desarrollado reacciones de hipersensibilidad inmediata o retardada frente a infliximab y en ningún caso se objetivó el desarrollo de manifestaciones clínicas¹⁸.

Se ha sugerido que los pacientes previamente expuestos a anticuerpos humanos (por ejemplo por tratamiento previo con inmunoglobulinas endovenosas) podrían sensibilizarse a otros anticuerpos humanos como adalimumab, aumentando el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad con dichos tratamientos¹⁸.

Dado que la cubierta de la aguja contiene goma natural (látex), la inyección de adalimumab puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibilizados al látex⁵.

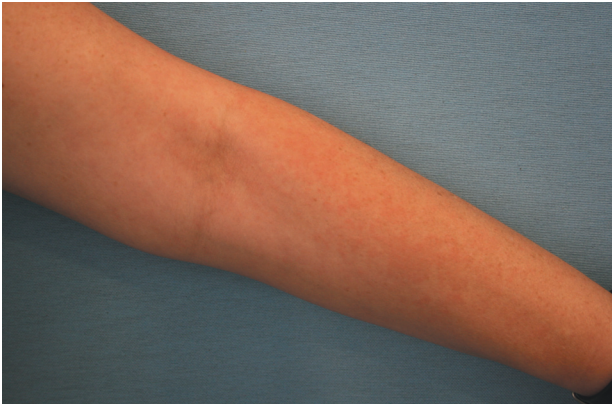


Figura 2. Erupción morbiliforme en una paciente en tratamiento con adalimumab por una artritis psoriásica.

Reacciones cutáneas

La erupción cutánea es una reacción adversa muy frecuente, presente en más del 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab^{6,7} (fig. 2). En este porcentaje se incluyen erupciones infecciosas tales como celulitis, erisipelas y herpes zoster.

Recientemente se han observado casos de pustulosis y reacciones psoriasiformes en pacientes en tratamiento con anti-TNF- α , incluido adalimumab. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatogénicos de este efecto secundario, se ha propuesto que la neutralización del TNF- α por los anti-TNF- α estimularía la producción aberrante de IFN- α por las células dendríticas plasmacitoides, que en individuos predispuestos induciría el desarrollo de lesiones psoriasiformes.

Estas reacciones psoriasiformes suelen aparecer en mujeres con enfermedades reumatológicas, especialmente AR,

sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis. Ocasionalmente se han descrito en pacientes con espondilitis anquilosante, artritis juvenil idiopática, enfermedad de Behçet o enfermedad inflamatoria intestinal¹⁹⁻²¹. Asimismo existen algunos casos de exacerbación de la psoriasis durante el tratamiento con anti-TNF- α ^{19,20}. Sfikakis describió la erupción en hasta un 5% de los pacientes tratados con anti-TNF- α , una frecuencia superior a la esperada de enfermedad reumatológica asociada a psoriasis²².

La erupción psoriasiforme puede aparecer entre las dos semanas y los 48 meses tras el inicio del tratamiento¹⁹. Suele afectar palmas y/o plantas (fig. 3A) en forma de pustulosis y puede acompañarse de lesiones psoriásicas en placas en otras zonas del cuerpo (fig. 3B), afectación de los pliegues, del cuero cabelludo y/o ungueal^{19,20}. La retirada o disminución del fármaco responsable puede mejorar la clínica cutánea, pero tiende a persistir. Se han descrito casos en que al sustituir el tipo de fármaco anti-TNF- α ha mejorado la erupción psoriasiforme, pero en otros casos han recidivado²⁰. Otros autores han descrito la no interrupción del tratamiento y han tratado la erupción psoriasiforme tópicamente, con diferentes grados de respuesta¹⁹. Gannes et al describen tres casos de psoriasis pustulosa en pacientes en tratamiento con adalimumab¹⁹: en un caso retiraron el tratamiento con mejoría progresiva pero sin llegar a obtener una resolución completa, mientras que en los otros dos casos continuaron con adalimumab pero añadieron tratamiento tópico con esteroides (solo o en combinación con calcipotriol), observándose una discreta mejoría, pero persistiendo las lesiones cutáneas.

La vasculitis leucocitoclástica se ha descrito como otra reacción cutánea de los fármacos anti-TNF- α , especialmente en pacientes en tratamiento con etanercept e infliximab, pero también existen casos aislados con adalimumab²³. Aunque generalmente la afectación es únicamente cutánea,

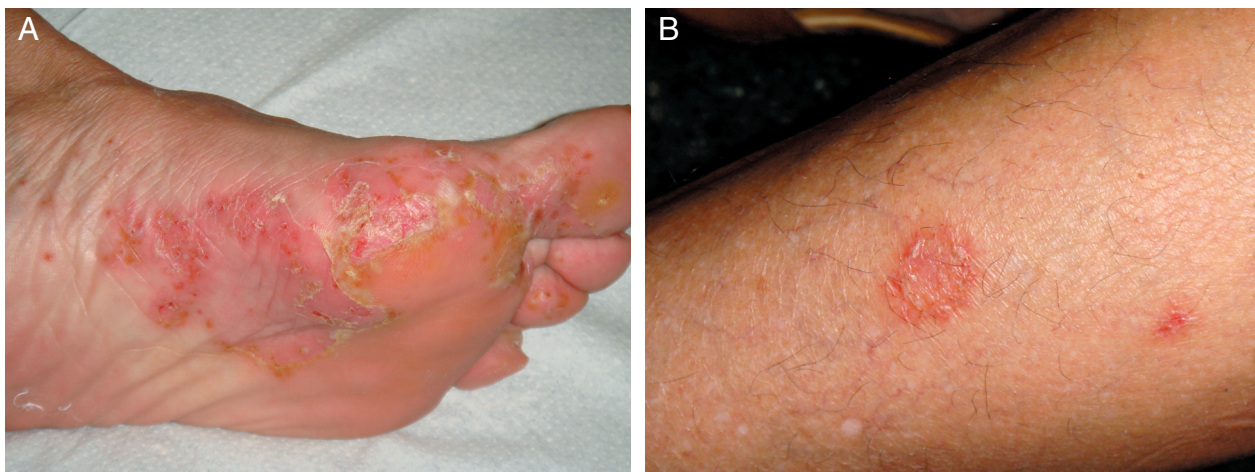


Figura 3. Pustulosis plantar (A) y lesiones psoriasiformes (B) en una paciente con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab.

existen descripciones con afectación sistémica (glomerulonefritis y tromboflebitis cerebral). La mayoría de los casos remitieron al suspender la medicación, al disminuir la dosis o el intervalo entre dosis, realizando tratamiento previo con antihistamínicos y glucocorticoides o incluso cambiando a otro fármaco anti-TNF- α ¹³.

Otras reacciones cutáneas observadas en pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento con adalimumab incluyen casos de dermatitis perivascular neutrofílica, alopecia areata y androgenética, dermatitis herpetiforme, pitiriasis rosada de Gibert, celulitis eosinofílica, lesiones eczematosas tipo dermatitis atópica y dermatitis granulomatosa intersticial^{24,25}.

Alteraciones analíticas

Ocasionalmente se han detectado aumentos de transaminasas (ALT) en los pacientes tratados con adalimumab, siendo más común en el grupo tratado simultáneamente con metotrexato, en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metotrexato o de adalimumab. También se ha relacionado con el hábito enólico. Dicha alteración fue totalmente asintomática y en la mayoría de los casos fue transitoria, resolviéndose espontáneamente.

Excepcionalmente se han descrito reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias graves (por ejemplo trombocitopenia y leucopenia)⁵.

En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas y/o elevaciones de las transaminasas 2-3 veces por encima de los valores normales debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Complicaciones sistémicas

Ocasionalmente se ha descrito alguna complicación sistémica relacionada con adalimumab. La ficha técnica informa de síndrome constitucional, alteraciones tiroideas, rhabdomiólisis y necrosis hepática⁵. Se han descrito casos de síndrome nefrótico²⁶ y fibrosis pulmonar²⁷⁻²⁹.

Mortalidad

En los ensayos aleatorizados de pacientes con AR se han detectado 8 casos de muerte (7 en pacientes tratados con adalimumab y uno con placebo)¹². Sin embargo, el número de pacientes tratados con adalimumab era considerablemente superior al grupo placebo. Se calculó una tasa de 0,9% pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab a la dosis recomendada en comparación con 0,3%

pacientes-año en los tratados con placebo. Dichos ensayos clínicos incluyeron un número significativo de pacientes de edad avanzada (22% de edad entre 65-75 y 5% mayores de 75 años). No se observó ninguna causa de muerte predominante: cardiovascular (7 casos), enfermedad maligna (6), infecciones (5), gastrointestinal (3) y respiratoria, traumológica y necrosis hepática (una cada una).

Dado que en las fases abiertas de los estudios no existen controles, para valorar la tasa de mortalidad se comparó con las tasas estimadas según sexo y edad en la población general de los EE.UU. La tasa de mortalidad estandarizada en pacientes tratados con adalimumab en comparación con la esperada por edad y sexo fue de 0,72. Con estos datos no se ha observado una tasa de mortalidad más elevada con el tratamiento de adalimumab¹², sin embargo hay que tener en cuenta que la exposición a adalimumab es relativamente corta y se necesita una valoración a más largo plazo para confirmar estos resultados.

Datos recientes del registro BIOBADASER comparados con los del registro EMECAR (cohorte de pacientes con AR no expuestos a tratamientos biológicos) demuestran que la mortalidad por causas no infecciosas está disminuida en los pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF- α (especialmente por causa cardiovascular)³⁰.

Situaciones especiales

Pacientes con antecedentes personales de neoplasias

En los ensayos clínicos de adalimumab no se han incluido pacientes con antecedentes de neoplasia y se han retirado del mismo aquellos pacientes que han desarrollado una enfermedad maligna durante el ensayo¹³. Por esta razón no existe experiencia con respecto al uso de adalimumab en pacientes que han presentado una neoplasia. En este sentido, se debe desaconsejar adalimumab en este grupo de pacientes.

Pacientes con hepatitis B o C

Datos preliminares sugieren que los anti-TNF- α , incluido adalimumab, podrían ser fármacos seguros en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC)^{13,31,32}. Un estudio controlado con etanercept, junto a interferón y ribavirina, mostró una mejoría en la clínica y las enzimas hepáticas, sin modificarse la carga vírica³³. Sin embargo, se ha descrito un caso de reactivación del VHC en un paciente con etanercept³⁴, por lo que los anti-TNF- α deben administrarse con precaución: se recomienda monitorización estrecha de las enzimas hepáticas y de la carga vírica durante el tratamiento con los fármacos anti-TNF- α ¹³.

Tabla 1. Clasificación de las vacunas

| Vacunas vivas atenuadas | Vacunas muertas o inactivadas |
|---|---------------------------------|
| Triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) | Difteria |
| Varicela | Tétanos |
| BCG | Tos ferina |
| Fiebre amarilla | Hepatitis A y B |
| Poliomielitis oral | Gripe parenteral |
| Fiebre tifoidea oral | Neumococo |
| Cólera oral | Meningococo |
| Gripe intranasal | <i>Haemophilus influenzae</i> b |
| | Poliomielitis parenteral |
| | Fiebre tifoidea parenteral |
| | Cólera parenteral |
| | Rabia |
| | Encefalitis japonesa |

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

Los fármacos anti-TNF- α no deben emplearse en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB), dado que se han observado casos de reactivación del VHB en portadores^{13,35}, alguno de ellos con desenlace fatal. En los casos en los que se ha administrado un tratamiento conjunto con un antivírico para el VHB (lamivudina), el tratamiento anti-TNF- α fue seguro, sin alterar el valor de las transaminasas ni aumentar la carga vírica³¹. Ante estos datos, en el caso excepcional de plantearse el tratamiento con adalimumab en un paciente portador del VHB, debería asociarse con lamivudina. Deberán monitorizarse estrechamente los signos y síntomas de infección activa durante el período de tratamiento con adalimumab y hasta varios meses tras la finalización del mismo. En aquellos casos en que se detecte una reactivación del VHB, se deberá interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar una terapia antivírica específica.

Pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana

No existen datos respecto a la seguridad de adalimumab en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han observado niveles elevados de TNF- α en todos los estadios de la infección por VIH, y se ha sugerido que el TNF- α podría contribuir a la apoptosis celular de linfocitos CD4¹³. Datos preliminares con los otros tratamientos anti-TNF- α indican que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis o enfermedad reumatológica asociada, y no parecen aumentar las tasas de morbimortalidad por el VIH. Además, los fármacos anti-TNF- α parecen mejorar algunos síntomas de los pacientes, como la afasia asociada al VIH, la caquexia, la demencia, la fatiga y

la fiebre y, en algunos pacientes, la carga vírica¹³. Sin embargo, en algún paciente se han descrito cuadros infecciosos de repetición³⁶. Dados los posibles efectos adversos a largo plazo, incluida la pérdida del control del VIH, se necesitan estudios a más largo plazo³⁷⁻³⁹.

Vacunas

Considerando la falta de experiencia sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con fármacos anti-TNF- α , incluido adalimumab, estos pacientes no deberían ser vacunados con vacunas atenuadas (tabla 1).

El resto de vacunas (vacunas inactivadas) pueden ser administradas, aunque existe el riesgo de inmunización incompleta⁴⁰. En un estudio puntual, en pacientes tratados con adalimumab, se describió una respuesta de anticuerpos similar ante la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe, en relación con un grupo de controles sanos⁴¹.

Debido a la mayor predisposición a infecciones, se ha recomendado que los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF- α se inmunicen con la vacuna neumocócica y anti-influenza, preferentemente antes del inicio del tratamiento⁸.

Interacciones farmacológicas

Anakinra (anti-IL 1)

Se han descrito infecciones graves con etanercept y el uso simultáneo de anakinra sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo⁴². En este sentido, se ha sugerido que la combinación de anakinra y otros fármacos antagonistas del TNF- α podría producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

Anti-TNF- α

No se recomienda la asociación de adalimumab con otro tratamiento anti-TNF- α ¹³.

Cirugía

Existe una experiencia limitada en pacientes en tratamiento con adalimumab que han precisado una intervención quirúrgica¹³. Ante una intervención quirúrgica electiva, adalimumab debe retirarse un mínimo de dos semanas (la vida media del fármaco) antes de la intervención. En los casos de cirugía de urgencia, no se administrarán las inyecciones subsiguientes hasta que no se haya normalizado el proceso. En todos los pacientes que requieran cirugía de

Tabla 2. Contraindicaciones de adalimumab según ficha técnica

| |
|---|
| Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes |
| Tuberculosis activa |
| Infecciones graves (sepsis e infecciones oportunistas) |
| Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clases III/IV de la NYHA) |

NYHA: *New York Heart Association*.

berá controlarse estrechamente la posible aparición de infecciones.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los anti-TNF- α , entre ellos adalimumab, son considerados fármacos de categoría B para el embarazo, dado que no se dispone de datos clínicos sobre su seguridad en humanos. En un estudio de toxicidad realizado en animales (monos), no se observaron indicios de toxicidad materna, toxicidad embrionaria, teratogenicidad, ni muerte fetal⁵. Tampoco existe experiencia preclínica sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad. Debido a la inhibición del TNF- α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal del recién nacido. Ante estos datos, no se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. En el caso de que una mujer en edad fértil necesite el tratamiento con adalimumab, deberá utilizar un método anti-conceptivo adecuado hasta 5 meses después de la finalización del tratamiento⁵.

En la literatura se han descrito algunos casos clínicos de embarazos normales en pacientes en tratamiento con adalimumab⁴³⁻⁴⁶. Chambers et al realizaron un estudio prospectivo de cohortes en mujeres con AR tratadas con adalimumab en el primer trimestre del embarazo, comparado con un grupo de mujeres con AR no tratadas con adalimumab, y un grupo de mujeres sin AR no tratadas con adalimumab⁴⁷. Noventa y dos mujeres entraron en el estudio, de las cuales 19 estaban expuestas a adalimumab. La proporción de abortos espontáneos y muerte fetal, así como las tasas de anomalías congénitas y partos prematuros, fueron comparables en los tres grupos. Sin embargo, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para establecer conclusiones definitivas.

Lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe por vía sistémica tras su ingesta. Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la

leche materna, debería evitarse la lactancia en mujeres sometidas a tratamiento con adalimumab durante un período mínimo de 5 meses tras la finalización del tratamiento⁵.

Pacientes ancianos y niños

En pacientes ancianos no se requiere ajuste de dosis, y en niños y adolescentes no existe experiencia de tratamiento con este fármaco⁵.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis⁵.

Conclusión

Tras más de 10 años de experiencia, parece que adalimumab es un fármaco seguro y bien tolerado. Aunque no está libre de efectos adversos, la mayoría de acontecimientos adversos observados son de intensidad leve (reacción en el punto de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior) y no requieren la retirada del fármaco.

Los AAG han sido descritos en una baja proporción de pacientes e incluyen infecciones (como la TBC y otras infecciones oportunistas), linfomas, enfermedades autoinmunes y procesos desmielinizantes. En AR se ha evidenciado una disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con adalimumab, en comparación con controles ligados por edad y sexo, en la mayoría de categorías de edad.

En la psoriasis, adalimumab ha demostrado ser un fármaco eficaz. Los datos de seguridad son similares a los descritos en las otras indicaciones aceptadas para este fármaco. Aunque el número de pacientes estudiados es muy inferior al de AR, hasta el momento no existen datos que apoyen diferencias con respecto a las reacciones adversas evidenciadas.

De forma similar a otros tratamientos anti-TNF- α , la experiencia de adalimumab sólo aporta información sobre su seguridad a medio plazo. Por esta razón, en todo paciente tratado con adalimumab, debería realizarse una valoración completa inicial para descartar posibles contraindicaciones (tabla 2) y monitorizar estrechamente el potencial desarrollo de infecciones graves y oportunistas, así como linfomas, entre otros AAG, durante el período de tratamiento y hasta un mínimo de 5 meses tras la retirada del fármaco.

Conflicto de intereses

Los Dres. M. Ferran y R.M. Pujol declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30:2563-71.
- Burmester G, Mease PJ, Dijkman BAC, Gordon KB, Lovell DJ, Kent JD, et al. Adalimumab is safe in global clinical trials in multiple indications and reduced mortality in rheumatoid arthritis. EULAR Annual Scientific Meeting. Amsterdam, The Netherlands, 2006. Poster.
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:889-94.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R72.
- http://www.humira.es/profesional/h6_2.htm
- Scheinfield N. Adalimumab (Humira): a brief review for dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:348-52.
- Scheinfield N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:637-41.
- Medina F. Terapia biológica e infecciones. *Reumatol Clin*. 2006;2:302-12.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
- Baecklund E, Ekblom A, Soren P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998;317:180-1.
- Rott S, Mrowietz U. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies. *BMJ*. 2005;330:716-20.
- http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm [Consultada 15 de julio de 2007].
- Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-90.
- Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, Turbin RE. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2006;244:133-6.
- Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1255-8.
- Berthelot CN, George SJ, Hsu S. Distal lower extremity paresthesia and foot drop developing during adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53 (5 Suppl 1):S260-2.
- Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1429-34.
- Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:333-8.
- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143:223-31.
- Heymann WR. Tumor necrosis factor inhibitor-induced pustular psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:327-9.
- Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:405-7.
- Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2513-8.
- Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNF-alpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine*. 2006;73:710-3.
- Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007;156:486-91.
- Deng A, Harvey V, Sina B, Strobel D, Badros A, Junkins-Hopkins JM, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol*. 2006;142:198-202.
- Den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2003;61:137-41.
- Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1312-3.
- Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huijzinga TW, Bredveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006;55:157-9.
- Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:834-5.
- Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al; BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880-5.
- Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1294-7.
- Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1366-71.
- Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:315-22.

34. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards. Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:157-63.
35. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:18S-24S.
36. Aboulafla DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1093-8.
37. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006;45:689-92.
38. Beltran B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1670-1.
39. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2004;150:784-6.
40. Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg*. 200;26:6-14.
41. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34:272-9.
42. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1412-9.
43. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8.
44. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2045-7.
45. Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:827-8.
46. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005;54:890.
47. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL; The OTIS Collaborative Research Group. Pregnancy outcome in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project (consultado el 28-07-2007). Disponible en: http://www.otispregnancy.org/pdf/AI_ACR_Humira.pdf