Actas Dermosifiliogr. 2008;99 Supl 3:28-32

¿Qué tiene de singular adalimumab?

I. Rodríguez-Blanco y J. Toribio
Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. España.

Resumen. Adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) completamente humano que se une con una alta afinidad tanto a la forma soluble como a la forma unida a células del TNF-α, modulando su actividad biológica. Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia y rapidez de acción de adalimumab en pacientes con psoriasis, y la experiencia de uso en enfermedades como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn lo posicionan como un fármaco seguro, con un perfil de efectos secundarios similar a otros fármacos anti-TNF-α. Las peculiaridades específicas de esta molécula son revisadas en este artículo.

Palabras clave: adalimumab, psoriasis, terapia biológica, antagonistas del factor de necrosis tumoral.

WHAT IS SPECIAL ABOUT ADALIMUMAB?

Abstract. Adalimumab is the first fully human anti-tumor necrosis factor (TNF-α) monoclonal antibody and it binds to both soluble and cell-bound TNF-α, modulating biological responses linked to this cytokine. Different trials have probed the efficacy of adalimumab even after one week, and accumulated experience in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and Crohn´s disease shows adalimumab as a safe drug sharing a similar adverse effects profile with the other anti-TNF-α molecules. Specific features of adalimumab are revised.

Key words: adalimumab, psoriasis, biological therapy, tumor necrosis factor antagonists.

Introducción

Adalimumab es una molécula que presenta unas peculiaridades que le son propias y que serán esquematizadas en los siguientes apartados.

¿Qué es adalimumab?

El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es una citoquina proinflamatoria liberada por macrófagos, monocitos, linfocitos T y otras células específicas de tejido como los queratinocitos o las células dendríticas[1], que ha sido implicada en la patogenia de varias enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica o la psoriasis.

Adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF-α completamente humano, indistinguible en su estructura y función de la inmunoglobulina humana IgG1, y debido a esto se considera que es teóricamente menos inmunogénica que sus predecesores.

Posología

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos es de 80 mg por vía subcutánea (sc) inicialmente, seguidos de 40 mg sc en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los distintos ensayos muestran diferentes pautas para tratar de evaluar su eficacia, y así, el estudio en fase III CHAMPION en pacientes con psoriasis moderada a severa, en que se comparó el tiempo necesario para alcanzar mejorías en el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) para adalimumab, metotrexato y placebo, la dosis de adalimumab fue 80 mg sc en la semana 0 y posteriormente 40 mg sc cada dos semanas desde la semana 1 a la 15[2]. El primer gran ensayo de adalimumab en pacientes con psoriasis comparó dos dosis del fármaco con placebo (tres brazos): 80 mg sc las

Correspondencia:
Jaime Toribio.
Departamento de Dermatología.
Facultad de Medicina.
C/ San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. España.

mejaime@usc.es

semanas 0 y 1 y posteriormente 40 mg sc semanales a partir de la semana 2 y una segunda pauta consistente en 80 mg sc la semana 0 seguidos de 40 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 2, ambas inicialmente durante 12 semanas, con extensión a 60 semanas[3]. El estudio REVEAL[4] es un ensayo aleatorizado y controlado en fase III en el que se comparó la administración de adalimumab frente a placebo, consistiendo en tres períodos de tratamiento con una duración total del estudio de 52 semanas; las dosis de fármaco utilizadas en los grupos que recibieron tratamiento fueron 80 mg sc en la semana 0 y 40 mg sc quincenalmente a partir de la semana 1, de manera similar al estudio CHAMPION.

La comodidad de la auto-administración del fármaco por parte del paciente y el hecho de que una pauta quincenal haya mostrado eficacia para el tratamiento de la psoriasis hace que sea una molécula atractiva por su facilidad de uso. El ajuste de dosis según el peso o en ancianos no es necesario y la administración en niños o adolescentes no ha sido estudiada.

Mecanismo de acción

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une con gran afinidad y especificidad al TNF-α, y tras su unión produce un bloqueo de la interacción de dicha citoquina con sus receptores de superficie celular p55 y p75 y, en definitiva, modula sus respuestas biológicas. Al igual que otra molécula de su familia, infliximab, se une tanto a la forma soluble como a la forma unida a células del TNF-α, y a diferencia de otros fármacos, no tiene actividad sobre el TNF-β. Adalimumab es capaz de producir la lisis *in vitro* de células que expresan TNF en presencia de complemento[5].

Un hallazgo interesante referente al mecanismo de acción de adalimumab está relacionado con las células de Langerhans (CL). Se demostró que las placas de psoriasis activa presentaban una relativa escasez de estas células en relación con la piel perilesional circundante, y se sugirió que este hecho, presente desde estadios iniciales de la enfermedad, podría relacionarse con la alteración de la diferenciación presente en capas altas de la epidermis en piel afecta. Una semana después de la administración de adalimumab en pacientes con psoriasis (80 mg sc las semanas 0 y 1 y posteriormente 40 mg sc semanales a partir de la semana 2 u 80 mg sc la semana 0 seguidos de 40 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 2) se observó un incremento significativo de las CL con respecto a placebo, y que tras 4 semanas de tratamiento eran similares a los niveles hallados en piel normal. Este hallazgo pone de manifiesto la capacidad de adalimumab para revertir un hecho patogénico de la psoriasis, sin que esa capacidad haya sido descrita hasta el momento para otras moléculas anti-TNF-α[6].

Indicaciones

Tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) han aprobado su administración para la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y psoriasis moderada-grave. La indicación de psoriasis que ha sido aprobada recientemente por la EMEA es para el uso de adalimumab en pacientes adultos que no han respondido, que tienen contraindicaciones o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. Además de estas, se han descrito una serie de patologías en que adalimumab ha resultado efectivo, y aunque muchos son casos anecdóticos, se deben tener en cuenta para su posible uso como medicación compasiva. La administración de adalimumab a dosis de 40 mg sc cada dos semanas, junto con metotrexato 20 mg por vía oral semanales, produjo la reepitelización de unas úlceras de probable origen vasculítico de más de un año de evolución, presentes en una paciente con artritis reumatoide y que no habían respondido a la administración de la asociación de prednisona, metotrexato y pulsos de ciclofosfamida[7]. Dos casos de sarcoidosis cutánea (una sarcoidosis ulcerativa y una sarcoidosis cutánea diseminada) respondieron a la administración de adalimumab 40 mg sc por semana junto con sus medicaciones de base, prednisona e hidroxicloroquina en el primer caso e hidroxicloroquina y pentoxifilina en el segundo. El pioderma gangrenoso es otra patología en que adalimumab se ha mostrado útil en dos ocasiones, al igual que en un caso de reticulohistiocitosis multicéntrica[1].

Contraindicaciones

Las contraindicaciones de uso de adalimumab son similares a las de otros fármacos anti-TNF. Se consideran contraindicaciones absolutas la hipersensibilidad a la molécula, infecciones crónicas y recurrentes, tuberculosis latente o pacientes inmunocomprometidos. Se deberá evitar terapia conjunta con anakinra. Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-grave, en enfermedades neurológicas desmielinizantes, en el lupus eritematoso y en caso de neoplasias previas o actuales. En cuanto a su uso durante el embarazo, adalimumab pertenece a la categoría B y su seguridad durante la lactancia se desconoce.

Eficacia

Son escasos los ensayos clínicos publicados referentes a la eficacia de adalimumab en pacientes con psoriasis. Uno de

Tabla 1. Comparación de porcentajes de pacientes con psoriasis que alcanzaron un PASI 75 tras la administración de distintos tratamientos

Fármaco administrado	*Semanas de tratamiento*	*% Pacientes con PASI 75*
Adalimumab (estudio CHAMPION)[2]	16 semanas	79,6%
Adalimumab (estudio REVEAL)[4]	16 semanas	71%
Ciclosporina	16 semanas	71%
Metotrexato	16 semanas	60%
Etanercept (50 mg subcutáneos dos veces/ semana 12 semanas seguido de 25 mg subcutáneos dos veces/semana 12 semanas)	24 semanas	50%
Alefacept (15 mg/semana intramusculares 12 semanas)	12 semanas	33% (porcentaje alcanzado durante las 24 semanas de duración del estudio)
Infliximab (5 mg/kg intravenosos cada 2 semanas tras la inducción)	24 semanas	82%

Modificada de Gordon KB, et al[3]. PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

ellos fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego en 147 pacientes con psoriasis en placas moderada a severa[3]. Se establecieron tres ramas, una que recibió 80 mg sc la semana 0 seguidos de 40 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 2 (en adelante grupo 1), otra que recibió 80 mg sc las semanas 0 y 1 y posteriormente 40 mg sc semanales a partir de la semana 2 (en adelante grupo 2), y una tercera a la que correspondió placebo. Los pacientes que completaron las 12 semanas iniciales del estudio continuaron durante 48 semanas más, recibiendo las mismas dosis aquellos tratados con adalimumab, mientras que a los pacientes que habían recibido placebo se les pautó 80 mg sc de adalimumab la semana 12 y posteriormente 40 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 13. Los porcentajes de pacientes que alcanzaron un PASI 75 en la semana 12 fueron 53%, 80% y 4% para los grupos 1, 2 y placebo, respectivamente. Los porcentajes de PASI 75 en la semana 60 para los mismos grupos fueron 56%, 64% y 45%, respectivamente. El porcentaje de pacientes que lograron un aclaramiento completo y/o casi completo tras la realización del PGA (*Physician´s Global Assessment*) fue significativamente superior en los pacientes tratados con adalimumab. Un dato muy interesante es que la mejoría en el PASI fue significativa ya en la semana 1 de tratamiento, lo que pone de manifiesto una importante rapidez de acción del fármaco. Los autores de este ensayo realizaron una comparativa de distintos fármacos con adalimumab referente al porcentaje de pacientes que alcanzaron un PASI 75 tras varias semanas de tratamiento, aunque advierten que este análisis debe interpretarse con cautela, ya que se trata de estudios distintos con diferentes diseños y características, por lo que sería adecuado realizar, en el futuro, comparaciones directas entre distintos fármacos (tabla 1). Se observó, además, que los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud medida con índices como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), SF-36 (*Short Form-36*) y el Euro QOL-5D8.

En el ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego en fase III CHAMPION en pacientes con psoriasis moderada a severa se comparó la administración de adalimumab frente a metotrexato y placebo durante 16 semanas. La dosis de adalimumab fue 80 mg sc la semana 0, seguidos de 40 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 1, y la de metotrexato fue 7,5 mg iniciales por vía oral por semana, que se pudieron incrementar hasta 25 mg semanales. El 79,6% de los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron un PASI 75 a la semana 16 frente a un 35,5% de pacientes que recibieron metotrexato y un 18,9% que recibieron placebo. Además, el tiempo necesario para alcanzar un PASI 50 y PASI 75 fue significativamente inferior en los pacientes tratados con adalimumab[2].

El estudio REVEAL[4] es un estudio aleatorizado y controlado en fase III que analizó la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con psoriasis moderada a grave, e investigó su administración continua frente a la interrupción del tratamiento. La duración del estudio fue de 52 semanas y se establecieron tres períodos de tratamiento: el período A comprendió de la semana 0 a la 16, en que los pacientes fueron asignados con una proporción 2 a 1 a recibir adalimumab 80 mg sc en la semana 0, seguidos de 40 mg sc cada dos semanas de la semana 1 a la 15 o placebo sc en los mismos momentos de inyección que adalimumab. Los pacientes de cualquiera de las ramas que en el período A lograron un PASI 75 continuaron en el período B, que comprendió de la semana 16 a la 33, y todos los pacientes recibieron adalimumab desenmascarado cada dos semanas, comenzando en la semana 17 y continuando hasta la 31; los pacientes que no lograron alcanzar un PASI 75 en la semana 16 se incluyeron en un estudio de extensión desenmas-

carado separado recibiendo 40 mg sc cada dos semanas. Los pacientes que alcanzaron un PASI 75 en la semana 33 continuaron en el período C, y de estos, los que habían sido asignados aleatoriamente en el período A a recibir adalimumab fueron aleatorizados nuevamente en una proporción 1 a 1 para recibir adalimumab o placebo con el fin de comparar la pérdida de eficacia en ambos grupos, mientras que los que inicialmente habían recibido placebo continuaron recibiendo adalimumab 40 mg sc cada dos semanas, recuperándose el régimen de doble ciego. Los pacientes que alcanzaron un PASI de al menos 50 pero menor de 75 en la semana 33 se incluyeron en el estudio desenmascarado de extensión. En la semana 16, el PASI 75 fue alcanzado por el 71% de los pacientes que habían recibido adalimumab frente al 7% de los que recibieron placebo. Un 49% de los pacientes tratados con adalimumab lograron un PASI 90 y el 22% un PASI 100 en la semana 24. Entre los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados en la semana 33, el porcentaje de los mismos que perdió una respuesta adecuada fue significativamente mayor en el grupo al que se asignó placebo frente a los que nuevamente recibieron adalimumab (28% y 5%, respectivamente), por lo que parece que el tratamiento continuado logra una eficacia mantenida en el tiempo.

En otro estudio se observó la eficacia de adalimumab a dosis de 40 mg sc semanales en pacientes con psoriasis severa y artritis psoriásica que no habían respondido o tenían contraindicación para los tratamientos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina, retinoides y PUVA), y en los que además ninguno de los otros agentes biológicos (efalizumab, etanercept e infliximab) se habían mostrado eficaces. A las doce semanas el 90% de los pacientes alcanzaron un PASI 50, el 87% un PASI 75 y un 70% un PASI 90, con una mejoría del PASI correspondiente a un 87%. En la semana 24 los porcentajes para los mismos PASI fueron 83%, 83% y 77%, respectivamente. También se observó una mejoría importante en cuanto al dolor e incapacidad funcional en los pacientes con artritis[9].

En conclusión, podemos afirmar que adalimumab es un fármaco rápido y eficaz, con un elevado porcentaje de pacientes que alcanzan un PASI 75 en los distintos estudios. Cabe destacar, además, que se consideró, junto con infliximab, el agente con mejor relación coste-efectividad al analizar el gasto por paciente que alcanzó el PASI 75[10].

Efectos adversos y perfil de seguridad

Adalimumab se considera un fármaco bien tolerado en la mayoría de los pacientes, con un perfil de seguridad favorable respecto a otros fármacos sistémicos utilizados para la psoriasis, y similar a otras moléculas anti-TNF-α, aunque teóricamente menos inmunogénico que estas, por lo que se ha propuesto como alternativa en aquellos casos de reacciones infusionales inmediatas o retardadas a infliximab. Se ha descrito la aparición de anticuerpos anti-adalimumab en un pequeño porcentaje de pacientes, que no se han relacionado con la respuesta clínica ni con la aparición de reacciones adversas.

Los efectos secundarios son generalmente leves e incluyen reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, cefalea, astenia, síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea, dispepsia), hipertrigliceridemia, prurito, erupciones cutáneas, infecciones del tracto urinario e infecciones cutáneas por virus del papiloma humano o herpes virus. Se han descrito otras reacciones adversas más importantes, como un riesgo incrementado de infecciones raras severas (reactivación de tuberculosis, infecciones fúngicas profundas o infecciones atípicas), inicio o empeoramiento de una insuficiencia cardiaca congestiva, elevación de las transaminasas, síndromes similares al lupus eritematoso, linfomas, o iniciación o empeoramiento de una esclerosis múltiple[11]. Por este motivo, se deberá tener una especial precaución antes de la planificación del tratamiento con adalimumab en pacientes con cualquiera de estas enfermedades.

El tipo y la incidencia de efectos adversos observados en uno de los ensayos realizados en pacientes con psoriasis moderada a severa[3] fueron similares a los descritos en los ensayos de pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica, exceptuando la incidencia de enfermedades malignas, que fue ligeramente superior en el primero, aunque la relación causal entre la administración del fármaco y el desarrollo de las neoplasias no ha sido aclarada. En el estudio REVEAL se observó un porcentaje de pacientes con cáncer cutáneo no melanoma entre los tratados con adalimumab en el período A, que aunque pequeño, fue superior al grupo placebo[4].

Mención especial merece la aparición de varios casos de inducción paradójica de psoriasis en pacientes con enfermedades autoinmunes sin psoriasis o brotes en pacientes con psoriasis previa controlada con fármacos anti-TNF-α, incluyendo adalimumab. El patrón predominante que se observa en muchos de ellos es una pustulosis palmoplantar. El mecanismo subyacente a esta extraña reacción se desconoce, pero se ha especulado una posible conexión con el interferón α (IFN-α). Esta molécula se ha relacionado con la inducción de lesiones de psoriasis y parece que el bloqueo del TNF-α podría producir una expresión aberrante de IFN-α a nivel tisular en individuos predispuestos, que daría lugar a la aparición de lesiones de psoriasis[12]. Se ha sugerido una relación entre los anticuerpos monoclonales anti-TNF-α (infliximab y adalimumab) con casos de psoriasis de nueva aparición, mientras que etanercept suele provocar brotes en pacientes previamente diagnosticados de psoriasis[13,14]. El conocimiento de más datos acerca de la patogenia de la psoriasis probablemente permitirá aclarar el mecanismo concreto de estas reacciones, así como muchas otras dudas existentes en relación con esta compleja y heterogénea enfermedad.

En resumen, se considera que adalimumab es un fármaco seguro, bien tolerado, con un perfil de efectos secundarios similar a otros anti-TNF-α, y en el que los efectos secundarios a largo plazo todavía no se han determinado.

Conclusión

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-α completamente humano, aprobado para su uso en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y psoriasis. Su administración por vía sc y sus buenos resultados con pautas quincenales hacen que sea un fármaco fácilmente manejable por el paciente. Su perfil de seguridad es similar al de otros fármacos anti-TNF, aunque algunos le han atribuido un menor potencial inmunogénico. Los ensayos a largo plazo y el seguimiento de los pacientes tratados aportarán más conocimientos acerca de adalimumab y del papel que éste desempeñará en el tratamiento de la psoriasis.

Conflicto de intereses

Los Dres. I. Rodríguez-Blanco y J. Toribio declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). J Am Acad Dermatol. 2007;56:e55-79.
2. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al, for the CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2007. Disponible en: blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x
3. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2006;55:598-606.
4. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:106-15.
5. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350:2167-79.
6. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. Br J Dermatol. 2005;153:945-53.
7. Hirche D, Rubbert A, Lunau L, Krieg T, Eming SA. Successful treatment of refractory rheumatoid arthritis-associated leg ulcerations with adalimumab. Br J Dermatol. 2005; 152:1062-4.
8. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. J Dermatolog Treat. 2007;18:25-31.
9. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. J Am Acad Dermatol. 2007;57:269-75.
10. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? J Dermatolog Treat. 2006;17:96-107.
11. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. Expert Opin Drug Saf. 2005;4:637-41.
12. 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.
13. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. J Rheumatol. 2006;33:1411-4.
14. Fiorentino DF. The Yin and Yang of TNF-α inhibition. Arch Dermatol. 2007;143:233-6.