

Protocolo de desensibilización para adalimumab en artritis psoriásica

JULIÁ-LUNA FJ¹, BRICEÑO-CASADO MP², GIL-SIERRA MD³

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

3 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 10/03/2022 - Fecha de aceptación: 04/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100021>

RESUMEN

Adalimumab es una alternativa terapéutica en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Aunque suele ser un fármaco bien tolerado, las reacciones de hipersensibilidad se presentan aproximadamente en un 1% de los pacientes, y si aparecen, el tratamiento debe interrumpirse y considerarse el cambio a otro fármaco. Se describe el caso de una mujer con artropatía psoriásica que presentó episodios de hipersensibilidad a varias líneas de tratamiento: apremilast, secukinumab, adalimumab, etanercept y tofacitinib. Ante el fracaso de las diversas alternativas utilizadas, se realizó una valoración conjunta por los Servicios de Reumatología, Alergología y Farmacia Hospita-

ria sobre la posibilidad de reintroducir adalimumab, proponiéndose un protocolo de desensibilización (PD) con el objetivo de inducir tolerancia a dicho fármaco. El PD se diseñó con el objetivo de alcanzar progresivamente la dosis terapéutica de 40 mg. Para ello, se programó la administración de 6 dosis –una cada 15 días– con un aumento progresivo de la concentración en cada dosis. Durante los ciclos de administración no se observaron efectos adversos. Después de las 6 dosis del PD, la paciente continuó con la dosis habitual de adalimumab de 40 mg cada 15 días durante 7 meses. Se alcanzó mejoría clínica y analítica, con la perspectiva de continuar el tratamiento. Este protocolo permitió la reintroducción de adalimumab con éxito.

Palabras clave: **Protocolo, desensibilización, adalimumab, artritis psoriásica.**

Desensitization protocol for adalimumab in psoriatic arthritis

SUMMARY

Adalimumab is a therapeutic alternative for several inflammatory and autoimmune diseases. Although it is generally a well-tolerated drug, hypersensitivity reactions occur in approximately 1% of patients, and if they appear, treatment should be discontinued and a switch to another drug should be considered. We describe the case of a woman with psoriatic arthritis who presented episodes of

hypersensitivity to several lines of treatment: apremilast, secukinumab, adalimumab, etanercept and tofacitinib. Given the failure of the various alternatives used, a joint assessment was made by the Rheumatology, Allergology and Hospital Pharmacy Departments on the possibility of reintroducing adalimumab, proposing a desensitization protocol (DP) with the aim of inducing tolerance to this drug. The DP was designed with the objective

of progressively reaching the therapeutic dose of 40 mg. For this purpose, the administration of 6 doses was scheduled –one every 15 days– with a progressive increase in concentration at each dose. No adverse events were observed during the administration cycles. After the 6 doses of DP, the patient continued with the usual dose of adalimumab of 40 mg every 15 days for 7 months. Clinical and analytical improvement was achieved, with the prospect of continuing treatment. This protocol allowed the successful reintroduction of adalimumab.

Key words: **Protocol, desensitization, adalimumab, psoriatic arthritis.**

INTRODUCCIÓN

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF), neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular¹. Adalimumab ha sido utilizado como una de las primeras líneas farmacológicas en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o la artritis idiopática juvenil². Aunque suele ser un fármaco bien tolerado, se estima que las causas más frecuentes de

reacciones adversas son infecciones, neoplasias malignas linfoproliferativas y reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones de hipersensibilidad se presentan aproximadamente en un 1% de los pacientes^{3,4}, y si aparecen, el tratamiento debe interrumpirse y considerarse el cambio a otro fármaco.

A continuación, se describe un caso de artropatía psoriásica con aparición de episodios de hipersensibilidad a varias líneas de tratamiento, y el diseño y administración de un protocolo de inducción de tolerancia a adalimumab que permitió su reintroducción con éxito.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 51 años diagnosticada de artropatía psoriásica oligoarticular periférica asimétrica en 2002. Comenzó tratamiento con metotrexato 7,5 mg/semanal hasta intolerancia digestiva y, posteriormente, fue tratado con leflunomida 20 mg/diarios junto con prednisona 7,5 mg/diarios. En 2018, ante la persistencia de actividad de la enfermedad, inició tratamiento con apremilast 30 mg/12 horas oral (pauta habitual), añadido a leflunomida y prednisona. Tras 4 meses de tratamiento, apareció un episodio de aftas orales y diarrea. Se decidió suspender apremilast e iniciar secukinumab 150 mg/mensual subcutáneo. Transcurridos 2 meses de tratamiento y refiriendo la paciente un cuadro pseudogripal con sensación febril, mareos y malestar general, se decidió suspender secukinumab. Durante 6 meses se mantuvo el tratamiento con leflunomida y prednisona con la posología previamente descrita, a la espera de intervención quirúrgica por una prótesis de rodilla. Debido a la pandemia causada por el SARS-CoV-2, no fue hasta 15 meses más tarde cuando comenzó tratamiento con una nueva alternativa terapéutica: adalimumab 40 mg/15 días subcutáneo (pauta habitual descrita en ficha técnica)³. Tras el primer mes de tratamiento, la paciente presentó un episodio de hipersensibilidad, representada como reacción eczematosa maculopapular. Se decidió suspender el tratamiento nuevamente, y como alternativa terapéutica se propuso etanercept 50 mg/semanal subcutáneo. Tras 2 meses de tratamiento, presentó reacción alérgica a etanercept, por lo que se interrumpió. Se inició tofacitinib 5 mg/12 horas, deteniéndose su administración tras un mes de tratamiento por aparición de reacción cutánea.

Ante el fracaso de las diversas alternativas terapéuticas utilizadas, se realizó una valoración conjunta por los Servicios de Reumatología, Alergología y Farmacia Hospitalaria sobre la posibilidad de reintroducir adalimumab. El Servicio de Alergología propuso un protocolo de desensibilización (PD) con el objetivo de inducir tolerancia a este fármaco. El PD se diseñó con el objetivo de alcanzar progresivamente la dosis terapéutica de 40 mg. Para ello, se programó la administración de 6 dosis, una cada 15 días con un aumento progresivo de la concentración en cada dosis.

Las dosis fueron preparadas a partir de un vial de 40 mg/0,8 ml de adalimumab. Se elaboraron diluciones con agua estéril para preparar 5 soluciones de concentración creciente: 0,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml y 20 mg/ml. Para su preparación se siguieron varios pasos:

- Las tres primeras soluciones (0,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 5 mg/ml) se obtuvieron tomando 0,5 ml del vial de adalimumab y diluyendo con agua estéril a una dilución de 5 mg/ml. A partir de esta concentración se obtuvieron las dosis requeridas.

- La cuarta y quinta solución (10 mg/ml, 20 mg/ml) se consiguieron tomando 0,8 ml del vial de adalimumab y diluyendo con agua estéril hasta alcanzar la concentración final.

- Para la sexta dosis (40 mg/0,8 ml), se usó el vial entero y no se realizó ninguna dilución.

El PD fue administrado por el alergólogo del hospital. La premedicación incluyó antihistamínicos y corticoides el mismo día que el PD. Tras cada administración, el tiempo de observación de reacciones adversas fue de una hora. Durante los ciclos de administración no se observaron efectos adversos en la paciente. Después de las 6 dosis del PD, la paciente continuó con la dosis habitual de adalimumab

de 40 mg/0,8 ml cada 15 días durante 7 meses, mediante autoadministración subcutánea. Se observó mejoría clínica y analítica, con perspectiva de continuar el tratamiento.

DISCUSIÓN

A pesar de su utilidad clínica, los agentes biológicos no están exentos de reacciones adversas. En el caso de adalimumab, aunque poco frecuentes, se han asociado reacciones de hipersensibilidad^{3,5}. Algunas publicaciones han reportado casos de lesiones psoriasiformes, reacciones en el sitio de inyección, urticaria, rinitis o erupciones pustulares en los pliegues de flexión⁶⁻⁸. Existe literatura sobre PDs para inducir tolerancia a adalimumab de una forma efectiva y segura, por lo que en el caso de nuestra paciente se decidió recurrir a esta alternativa^{9,10}. En estos protocolos hay que destacar que no existe una escalada de dosis estandarizada, sin embargo, todos consistieron en la administración de dosis progresivamente crecientes seguidas de una última dosis correspondiente a la dosis terapéutica habitual.

El PD para adalimumab presentado se mostró como un método para conseguir un tratamiento efectivo y seguro para una paciente que previamente había presentado reacciones de hipersensibilidad a múltiples opciones terapéuticas. De esta manera, se ha conseguido continuar de manera exitosa con el tratamiento hasta el momento de redacción de este caso clínico. Por último, es importante reseñar el incremento de pacientes que están utilizando fármacos biológicos, así como el creciente riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad y la necesidad de desarrollar herramientas que permitan la administración segura de estos fármacos, como el PD mostrado en este caso.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93-103.
2. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2285-2294. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8.
3. Ficha Técnica Humira® 40 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [Consultado en enero de 2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256022/FT_103256022.html.
4. Tarkainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1170-6. Doi: 10.1093/rheumatology/keu457.
5. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;16(4):900-5. Doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.028.
6. Benucci M, Manferdi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-blocking agents with positive skin tests. *Allergy*. 2008;63(1):138-9. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01536.x.
7. Mallo S, Santos-Juanes J. Adalimumab-induced urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:511-2. Doi: 10.1016/S1578-2190(07)70504-8.
8. Kristjansson AK, Poulos GA, Chang T, Gilliam AC, Cooper KD. Unusual flexural drug reaction with epidermal pustules associated with adalimumab treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S108-9. Doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.009.
9. Rodríguez JB, Domínguez OJ, González HC, Kindelan RC, Loribo BP, Garrido PN. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):246-7.
10. Bavbek S, Ataman S, Bankova L, Castells M. Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(3):204-6. Doi: 10.1016/j.aller.2012.04.006.

