



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Inducción de anticuerpos y enfermedades autoinmunes en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF α



B. Oter-López, M. Llamas-Velasco, J. Sánchez-Pérez y E. Dauden*

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Recibido el 23 de agosto de 2016; aceptado el 22 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Adalimumab;
Etanercept;
Anti-TNF α ;
Anticuerpos antinucleares;
Efectos adversos;
Autoinmunidad

Resumen

Introducción: Se ha descrito la inducción de anticuerpos antinucleares (ANA) y el desarrollo de enfermedades autoinmunes tras el tratamiento con fármacos anti-TNF α , aunque existe controversia sobre su significado.

Objetivos: Determinar la aparición de enfermedades autoinmunes y de autoanticuerpos en pacientes psoriásicos tratados con fármacos anti-TNF α subcutáneos (adalimumab y etanercept). Relacionar su desarrollo con la efectividad del tratamiento, posibles efectos adversos y con el orden de administración del fármaco anti-TNF α . Evaluar los factores predictores de aparición de ANA y de enfermedades autoinmunes.

Métodos: Estudio retrospectivo sobre una cohorte de 121 pacientes seguidos en un período de 11 años. Se determinaron los ANA (si fueran positivos), también se investigaron los anticuerpos anti-ADN de doble cadena y los anticuerpos extraíbles del núcleo basales a los 3, 6, 12 meses (admitiendo en el estudio a aquellos pacientes con una determinación basal y otra durante el primer año) y posteriormente cada año. En cada consulta se calculó el *Psoriasis area and severity index* y se recogieron los posibles efectos adversos.

Resultados: Durante el tratamiento de la psoriasis moderada-grave con adalimumab y etanercept se produce un aumento significativo en la positividad de los ANA, no acompañada del desarrollo de enfermedades autoinmunes. No se observa correlación con la efectividad del tratamiento, el orden cronológico de utilización de los fármacos anti-TNF α ni, aparentemente, con la aparición de efectos adversos. No se demuestran factores predictores del desarrollo de ANA excepto el índice de masa corporal.

Conclusión: Recomendamos la determinación de ANA y el despistaje de enfermedades autoinmunes previas al tratamiento con fármacos anti-TNF α , pero no una determinación seriada y rutinaria durante el seguimiento, excepto en aquellos casos en los que existan signos o síntomas de sospecha de enfermedad autoinmune.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estebandauden@gmail.com (E. Dauden).

KEYWORDS

Psoriasis;
Adalimumab;
Etanercept;
Tumor necrosis factor inhibitors;
Antinuclear antibodies;
Adverse effects;
Autoimmunity

Induction of Autoantibodies and Autoimmune Diseases in Patients with Psoriasis Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors

Abstract

Background: The induction of antinuclear antibodies (ANA) and the onset of autoimmune diseases have been reported after treatment with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, though controversy persists.

Objectives: To determine the frequency of onset of autoimmune diseases and of the appearance of autoantibodies in psoriasis patients administered TNF inhibitors (adalimumab and etanercept) subcutaneously and to correlate this with the effectiveness of treatment, adverse effects, and the order of use of TNF inhibitors. We also tried to identify any factors that might predict the appearance of ANA and autoimmune diseases.

Methods: We performed a retrospective study of a cohort of 121 patients monitored over an 11-year period. ANA were measured at baseline and at 3, 6, and 12 months; positive results were followed up by study of antibodies to double-stranded DNA. Extractable nuclear antigen (ENA) antibodies were also studied at baseline and at 3, 6, and 12 months. Patients with a baseline assay of ANA and ENA at least one more assay during the first year were included in the study, and these antibodies were measured annually thereafter. Psoriasis area severity index was calculated and adverse effects were recorded at each visit.

Results: A significant increase in ANA positivity was observed during treatment of moderate-to-severe psoriasis with adalimumab and etanercept, but this was not associated with the onset of autoimmune diseases. No correlation was observed with treatment efficacy, the order of use of TNF inhibitors, or the appearance of adverse effects. No predictive factors for the appearance of ANA were identified, except for the body mass index.

Conclusions: We recommend ANA measurement and screening for autoimmune diseases prior to treatment with TNF inhibitors, but not routine serial measurements of ANA during follow-up except in patients with signs or symptoms suggestive of autoimmune disease.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los fármacos anti-TNF α han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la psoriasis y presentan, además, un buen perfil de seguridad. Sin embargo, se ha descrito la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y la aparición de enfermedades autoinmunes durante el tratamiento. Estos fenómenos se han descrito especialmente en la literatura reumatológica y, en menos ocasiones, en la dermatológica¹⁻¹⁰. Además, generalmente se han llevado a cabo en estudios con un número reducido de pacientes y durante cortos periodos de seguimiento. Su significado permanece incierto y está sujeto a controversia. Podría deberse a un efecto adverso de los fármacos, pero no puede descartarse la existencia de una enfermedad de base latente en el momento de la administración de estos fármacos.

Por todo ello, se decidió iniciar un estudio cuyo objetivo primario era evaluar la aparición de enfermedades autoinmunes, ANA, anticuerpos antiánígenos extraíbles del núcleo (ENA) y anticuerpos antiácido desoxirribonucleico de doble cadena (dcADN) de doble cadena (dcADN) en pacientes psoriásicos tratados con fármacos anti-TNF α subcutáneos (adalimumab [ADA] y etanercept [ETN]). Como objetivos secundarios se planteó: 1) Comprobar si existe relación entre la aparición de anticuerpos o el desarrollo de autoinmunidad con la efectividad del tratamiento, con posibles efectos adversos y con el orden de administración del fá-

maco anti-TNF y 2) evaluar los factores predictores de aparición de ANA y enfermedades autoinmunes.

Material y métodos

Se trata de un estudio de cohorte, unicéntrico y retrospectivo, en el que se incluyó a pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa (de febrero de 2004 a marzo de 2016). Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (registro n.º 27989) del hospital.

Criterios de inclusión al estudio

- Pacientes adultos mayores de 18 años con psoriasis moderada-grave (definida con base en el documento de consenso de 2016 del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venerología¹¹)
- Haber recibido tratamiento continuo con fármacos anti-TNF α (ADA y ETN) durante al menos 3 meses. En la visita basal era necesario un periodo de lavado de al menos un mes tras el uso de fármacos sistémicos convencionales, ETN y ADA, y de al menos 2 meses con infliximab.
- Pacientes con determinación de ANA basales y al menos otra determinación a los 3, 6 o 12 meses de iniciar el tratamiento.

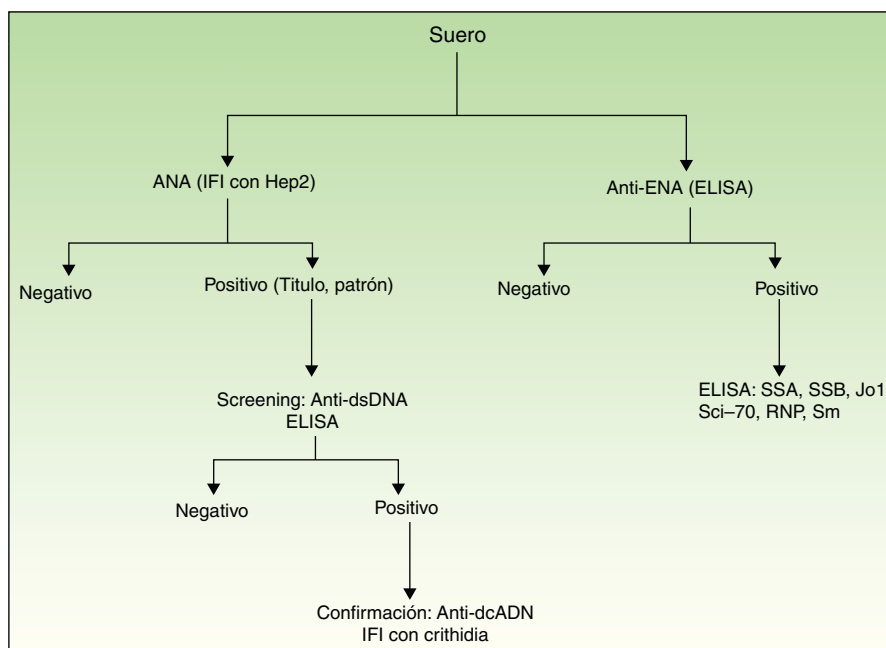


Figura 1 Esquema de la determinación de anticuerpos en el estudio.

Visita basal

A partir de las historias clínicas, se recogieron las siguientes variables:

- Demográficas, relacionadas con la psoriasis como enfermedad, tratamientos realizados anteriormente para la psoriasis y presencia de enfermedades autoinmunes.
- *Screening* previo al tratamiento con agentes anti-TNF α (hemograma, bioquímica sanguínea, serología para los virus de hepatitis B, c y VIH, prueba de tuberculina y booster, y radiografía de tórax)
- Presencia, título y patrón de ANA. El análisis de los ANA se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (usando células epiteliales humanas, HEp2). En caso de ser positivos ($\geq 1/160$), se determinaban los anticuerpos anti-dcADN por ELISA (alta sensibilidad, menor especificidad). Si estos eran positivos, se confirmaba el resultado por inmunofluorescencia indirecta usando *Crithidia luciliae* (alta especificidad, menor sensibilidad)¹² (fig. 1).
- Presencia de anticuerpos anti-ENA (por ELISA). Si la prueba resultaba positiva, se realizaba un nuevo ELISA específico para los siguientes antígenos (SSA, SSB, Jo1, Scl-70, RNP, Sm) (fig. 1).

Visitas a los 3, 6 y 12 meses, y posteriormente cada 12 meses mientras durase el tratamiento continuo con fármacos anti-TNF (hasta un máximo de 11 años)

En cada visita se recogieron datos sobre:

- Eficacia del tratamiento mediante la valoración del *Psoriasis area and severity index* (PASI)

- Tipo de tratamiento administrado, dosis e intervalo de administración del fármaco.
- Seguridad. Efectos adversos durante el tratamiento, con especial atención al desarrollo de enfermedades autoinmunes.
- En aquellas visitas en las cuales se realizaron pruebas complementarias, se recogió información sobre las siguientes determinaciones: hemograma y bioquímica sanguínea, así como ANA, anticuerpos anti-dcADN y anticuerpos anti-ENA con las mismas técnicas descritas en la visita basal. En el caso de que los anticuerpos fueran positivos, se realizó una anamnesis específica y dirigida para descartar afectación clínica de conectivopatía.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media, desviación estándar, mínimo y máximo para las variables cuantitativas, y como frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. La comparación entre grupos se ha realizado por medio de la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney, dependiendo del cumplimiento del supuesto de normalidad, en el caso de variables cuantitativas, y con la prueba exacta de Fisher en tablas de 2x2 o con la ji cuadrado en tablas de mayores dimensiones, para variables cualitativas.

Se ha desarrollado un modelo logístico multivariado con variable dependiente de ANA (negativo/positivo), utilizando como variables independientes edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de la enfermedad, artritis psoriásica (no/sí), tratamiento previo (*naive*/1-2 anti-TNF previos), PASI basal, anti-TNF actual (ADA/ETN). Se han utilizado métodos de introducción forzada de variables y selección por pasos hacia atrás.

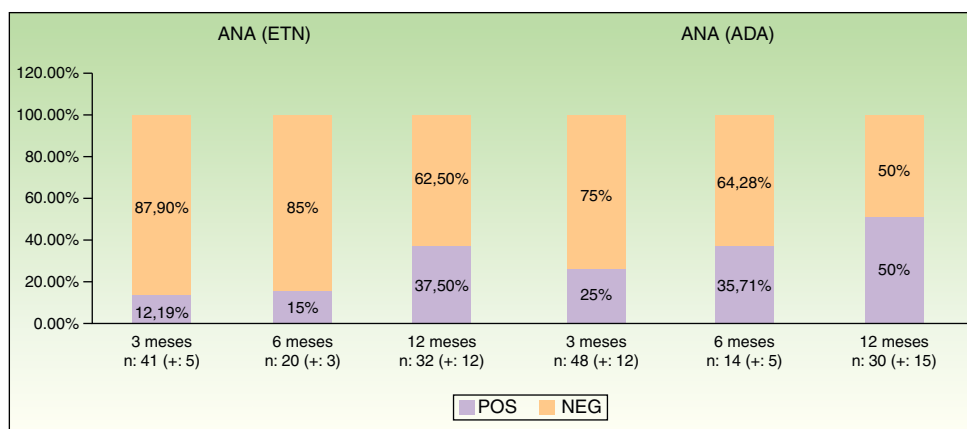


Figura 2 Positivización de los ANA durante el primer año de estudio en ambos grupos de tratamiento.

Para poner a prueba la independencia condicional del desarrollo de ANA frente al anti-TNF actual, controlando el efecto del tratamiento previo, se ha utilizado la prueba de Mantel-Haenszel.

Se han considerado significativos valores $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS 21.0.

Resultados

El estudio incluye un total de 121 pacientes: 9 tratados con ETN y ADA, 56 tratados solo con ETN y 56 tratados solo con ADA, de modo que ADA se utilizó en 65 pacientes y ETN en otros 65 (77 hombres y 53 mujeres). La tabla 1 resume sus principales características basales. Los pacientes del grupo ADA presentaron una mayor estatura media y un PASI basal significativamente inferior que los pacientes con ETN. El número de pacientes *naïve* era claramente superior en el grupo ETN, lo cual podría explicar las diferencias en el PASI basal entre ambos grupos.

La tabla 2 y la figura 2 muestran datos obtenidos a lo largo del primer año de seguimiento, especialmente la positividad de anticuerpos y desarrollo de enfermedades autoinmunes. Podemos observar cómo hay una tendencia al alza en la positividad de ANA a medida que aumenta el tiempo de tratamiento: pasa del 12,19% a nivel basal al 37,5% a los 12 meses con ETN, y del 25 al 50% con ADA. En el caso de ADA, los patrones de ANA con inmunofluorescencia indirecta (IFI) mostraron una amplia variabilidad. No se observó la aparición de conectivopatías autoinmunes a lo largo del seguimiento.

Las figuras 3 y 4 muestran las modificaciones que han sufrido los ANA durante el periodo de evaluación.

En el análisis de efectividad, se encuentran algunas diferencias a favor de ADA sobre ETN, al alcanzar un PASI medio absoluto menor a los 6 y 12 meses, y también globalmente (tabla 3). Sin embargo, este valor no es fiable debido a que el grupo de ADA partía de valores de PASI basales inferiores de forma estadísticamente significativa. En ningún momento del estudio se encontró una asociación entre presentar ANA positivo y alcanzar una mejoría del PASI del 75% (PASI 75) (tabla 4). Cuando se controla el efecto del tratamiento por

medio de la prueba de Mantel-Haenszel, no se encontró que el tratamiento modificara significativamente la pauta de asociación entre PASI 75 y el desarrollo de ANA a los 3, 6, 12 meses ni globalmente.

En cuanto a las variables relacionadas con el desarrollo de ANA, la única que se asoció significativamente fue el IMC ($p = 0,024$) (tabla 5). El riesgo de desarrollo de ANA se reduce según aumenta el IMC, con una OR de 0,867 (IC 95%: 0,759-0,991), lo que indica que en el rango entre 20 y 30 el riesgo disminuye al aumentar el IMC. La variable edad no llega a alcanzar significación estadística ($p = 0,054$). Aunque el ajuste global es significativo ($p = 0,043$), la capacidad de las variables independientes para explicar la dependiente es muy pequeña (R^2 de Cox y snell = 0,055; R^2 de Nagalkerke = 0,076). Ninguna de las variables estudiadas se correlacionó con la capacidad de alcanzar una respuesta PASI 75.

Ante la posibilidad de que el uso de un fármaco anti-TNF previo pudiera condicionar la aparición de ANA durante el tratamiento con un segundo anti-TNF, se analizó el orden de empleo de ADA (elevado porcentaje de segundos tratamientos) y ETN (elevado porcentaje de pacientes *naïve* de biológico). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre la inducción de ANA y el haber empleado tratamiento biológico previo (*naïve* vs. 2.º o 3.º anti-TNF α) (tabla 6). La estimación de la OR común de Mantel-Haenszel fue de 0,544 (IC 95%: 0,229-1,292), lo que indica que no había indicios para rechazar la independencia entre las variables consideradas.

En el análisis de efectos adversos se pudo comprobar que durante el primer año de seguimiento en el grupo de ADA se describieron 4 casos que podrían considerarse como desarrollados por un posible mecanismo autoinmunitario (un caso de reacción psoriasisiforme paradójica guttata, 2 reacciones locales en la zona de administración del fármaco y un paciente con alopecia areata, fig. 5).

Posteriormente, a los 2 y 3 años se produjeron 2 nuevos casos de reacciones psoriasisiformes en gota, y a los 5 años un caso de urticaria. Entre los efectos adversos graves que aparecieron en algunos pacientes se incluyeron el de un paciente con hernia cervical y lumbar y el de otro con fractura de húmero, que requirieron hospitalización, un adenocarcinoma de cabeza de páncreas, un carcinoma papilar

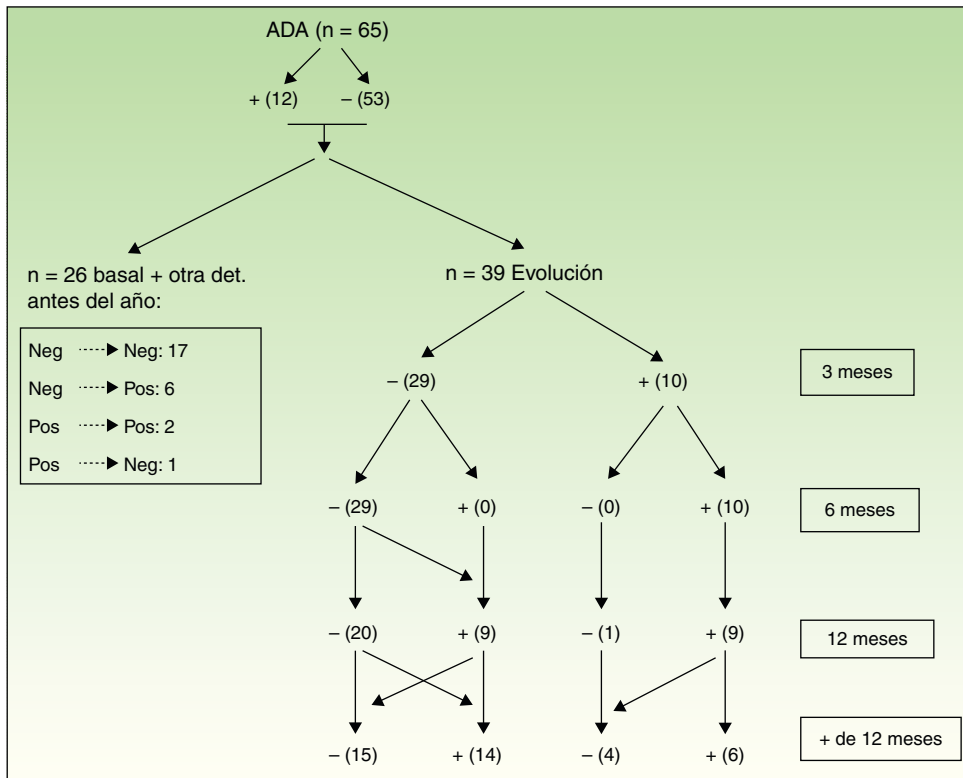


Figura 3 Evolución de los ANA tras tratamiento con adalimumab. Los valores en el recuadro de la izquierda son de aquellos pacientes que solo tenían la determinación basal y otra en menos de un año, lo que permitía que entraran en el estudio, pero no hacerles un seguimiento en el tiempo. En la parte de la derecha (evolución) se muestra la determinación de ANA en aquellos pacientes a los que sí se les pudo realizar ese seguimiento. Para construir la tabla se ha considerado que todos los pacientes en evolución tenían una determinación de ANA en todos los meses del seguimiento.

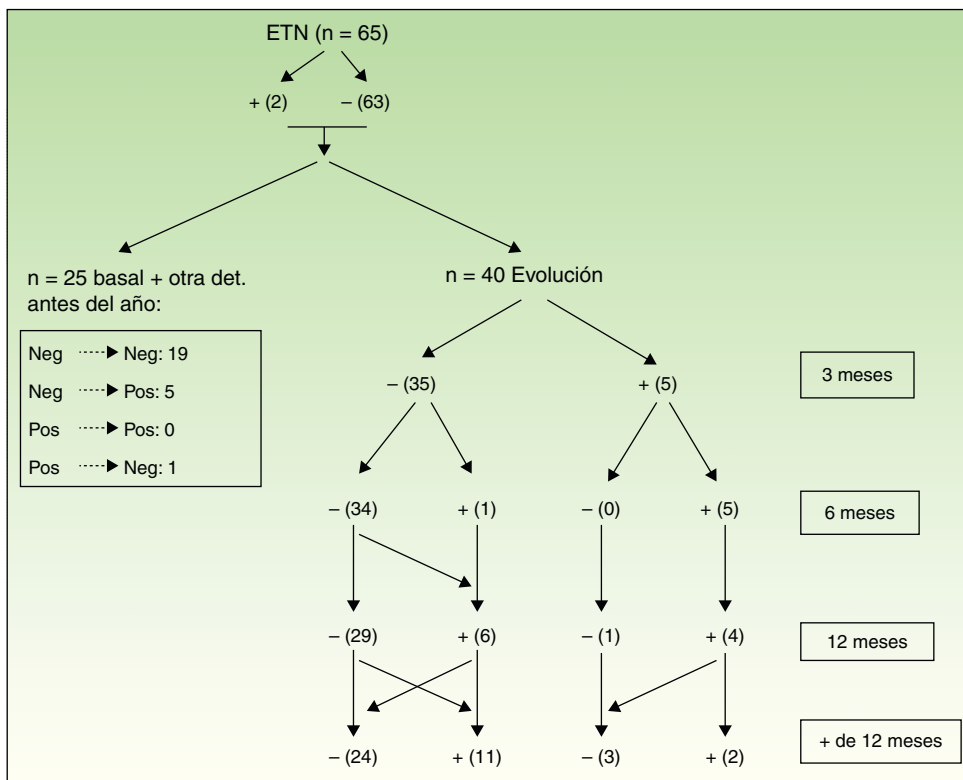


Figura 4 Evolución de los ANA tras tratamiento con etanercept. Explicación igual a la de la figura 3.

Tabla 1 Análisis de las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	ETN (n = 65)	ADA (n = 65)	p
<i>Edad (años), media ± DE (rango)</i>	45,1 ± 15,9 (18-79)	45,17 ± 15,07 (18-77)	N.s.
<i>Hombre, n (%)</i>	40 (61,53)	37 (56,92)	N.s.
<i>Mujer, n (%)</i>	25 (38,47)	28 (43,07)	
<i>Peso (kg), media ± DE (rango)</i>	74,63 ± 13,59 (48-100)	74,1 ± 15,4 (15-113)	N.s.
<i>Altura (cm), media ± DE (rango)</i>	167,74 ± 8,09 (150-188)	170 ± 9,26 (150-187)	0,047
<i>IMC, media ± DE (rango)</i>	26,4 ± 4,4 (17,4-42,2)	25,9 ± 4,2 (17,9-41,3)	N.s.
<i>Tipo de psoriasis, n (%)</i>			
En placas	65 (100)	62 (95,38)	N.s.
Eritrodérmica	0 (0)	1 (1,53)	N.s.
En gotas	0 (0)	1 (1,53)	N.s.
Pustulosa	0 (0)	1 (1,53)	N.s.
<i>Tiempo de evolución de la psoriasis en años, media ± DE (rango)</i>	18,05 ± 10,58 (2-52)	18,08 ± 10,81 (1-52)	N.s.
<i>Artritis psoriásica, n (%)</i>	16 (24,61)	20 (30,76)	N.s.
<i>Tiempo de evolución de la artritis psoriásica en años, media ± DE (rango)</i>	10,94 ± 9,31 (1-35)	11,5 ± 7,79 (1-30)	N.s.
<i>Serología positiva VHB, n (%)</i>	1 (1,53)	0 (0)	N.s.
<i>Serología positiva VIH, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	N.s.
<i>Serología positiva VHC, n (%)</i>	3 (4,61)	0 (0)	N.s.
<i>Enfermedades autoinmunes basales, n (%)</i>			
Diabetes mellitus	5 (7,69)	6 (9,23)	N.s.
Hipotiroidismo	1 (1,53)	2 (3,07)	N.s.
Graves-Basedow	0 (0)	1 (1,53)	N.s.
<i>PASI basal, media ± DE (rango)</i>	22,3 ± 10,56 (8,3-49,4)	18,3 ± 10,3 (0,2-49,4)	0,028
<i>Tratamientos previos realizados, n (%)</i>			
Metotrexato	24 (36,92)	33 (50,76)	N.s.
Ciclosporina	39 (60)	33 (50,76)	N.s.
Acitretino	16 (24,61)	20 (30,76)	N.s.
PUVA	31 (47,69)	24 (36,92)	N.s.
UVB	14 (21,53)	8 (12,3)	N.s.
Efalizumab	10 (15,38)	10 (15,38)	N.s.
Infliximab	0 (0)	9 (13,84)	N.s.
Etanercept		23 (35,38)	
Adalimumab	2 (3,07)		
<i>Cronología de ETN o ADA como terapia biológica, n (%)</i>			
Primer biológico (naïve)	63 (96,92)	36 (55,38)	<0,001
Segundo biológico	2 (3,07)	26 (40)	N.s.
Tercer biológico	0 (0)	3 (4,61)	N.s.
<i>Terapia combinada, n (%)</i>			
Metotrexato	0 (0)	3 (4,61)	N.s.
<i>ANA (IFI), n (%)</i>			
Positivos	2 (3,07)	12 (18,46)	
Negativos	63 (96,92)	53 (81,53)	
<i>ANA (IFI) positivos. Título, n (%)</i>			
1/160	1 (50)	10 (83,33)	
>1/160	1 (50)	2 (16,66)	
<i>ANA (IFI) positivos. Patrón, n/total (%)</i>			
Homogéneo	0 (0)	0 (0)	
Moteado	1 (50)	1/9 (11,11)	
Moteado/homogéneo	0 (0)	6/9 (66,66)	
Nuclear	0 (0)	1/9 (11,11)	
Nucleolar/moteado	1 (50)	1/9 (11,11)	

Tabla 1 (continuación)

	ETN (n = 65)	ADA (n = 65)	p
Ac anti-ENA (ELISA), n (%)			
Positivos	0 (0)	0 (0)	
Negativos	65 (100)	65 (100)	
Ac anti-ADN (ELISA), n/total (%)			
Positivos	0/2 (0)	1/12 (8,33)	
Negativos	2/2 (100)	11/12 (91,66)	
Ac anti-ADN (IFI), n/total (%)			
Positivos	0 (0)	1/1 (100)	
Negativos	0 (0)	0 (0)	

ADN: ácido desoxirribonucleico; ANA: anticuerpos antinucleares; DE: desviación estándar; ENA: antígenos extraíbles del núcleo; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IMC: índice de masa corporal; N.s.: no significativo; PASI: *Psoriasis area and severity index*; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

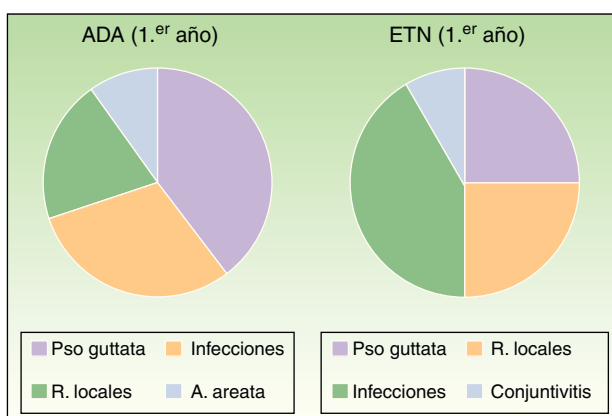


Figura 5 Efectos adversos más frecuentes durante el primer año de tratamiento. Grupo de ADA: Pso Guttata (1,53%), infecciones (6,15%), R. locales (3,07%), A. areata (1,53%). Grupo de ETN: Pso Guttata (3,07%), infecciones (9,23%, con un caso de conjuntivitis), R. locales (4,61%).

renal de tipo I y, finalmente, un paciente que desarrolló enfermedad de Alzheimer.

En el grupo de ETN, durante el primer año, tan solo se describieron 4 casos de psoriasis paradójica guttata y 3 reacciones locales (fig. 5) como eventos de posible origen autoinmune. En el seguimiento posterior, solo se describieron infecciones del tracto respiratorio leves, un aborto, un deterioro cognitivo de tipo Alzheimer, EPOC, 2 operaciones de cataratas, 2 herniorrafias y un caso de lumbociatalgia. No se ha descrito la aparición de caso alguno de lupus eritematoso, otra conectivopatía o vasculitis. Los potenciales casos de posible origen autoinmune descritos previamente no se correlacionan con el desarrollo de ANA en nuestros pacientes.

Discusión

Los anti-TNF α proporcionan un gran beneficio en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave que ya han sido tratados inefectivamente con otras opciones terapéuticas. Sin embargo, la positividad de autoanticuerpos y reacciones

adversas derivadas han obligado a emplearlos con cuidado en pacientes con algún tipo de enfermedad autoinmune^{5,7,9}. Viana et al. consideran que tener un patrón de ANA homogéneo basal y anticuerpos anti-dcADN suponen un factor de riesgo más elevado a la hora de predisponer al desarrollo de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso¹³.

En la revisión de la literatura, existe controversia sobre la posible predisposición que el uso previo de un fármaco anti-TNF α puede tener sobre la eficacia, el desarrollo de ANA o de enfermedades autoinmunes durante el tratamiento con un 2.º o 3.º anti-TNF^{6,14}. En nuestro estudio no hemos observado asociación alguna entre dichas variables y el tratamiento previo con biológicos, lo cual puede indicar que su aparición podría estar ligada con la susceptibilidad genética. Dado el posible aumento transitorio de anticuerpos secundario a infección estreptocócica explicado por la similitud estructural entre la proteína M estreptocócica y la queratina 12, algunos autores recomiendan comprobar si los pacientes tuvieron una infección en el momento de la medición de los ANA¹.

En este trabajo, además del tratamiento previo, analizamos otras variables potencialmente predictoras del desarrollo de ANA, como la asociación de artritis psoriásica, sexo o PASI basal. No obstante, no se demostró una asociación estadísticamente significativa. «Aunque próxima, la variable edad no llega a alcanzar significación estadística ($p=0,054$). No hemos encontrado referencia en la bibliografía que asocie la variable edad con la aparición de ANA en pacientes tratados con terapia biológica». El IMC fue el único parámetro asociado, pero como variable protectora, sin que sepamos dar una explicación razonable al respecto o haya sido referido previamente en la literatura.

Estudios recientes han propuesto que el desarrollo de anticuerpos podría deberse a la disminución de algunas citocinas que participan en el aclaramiento del material nuclear en la apoptosis (como sería el caso de la proteína C reactiva) lo que daría lugar a una mayor predisposición a la formación de anticuerpos contra el material nuclear y el desarrollo de autoinmunidad. También se ha descrito la posibilidad de que se deba a alteraciones de la apoptosis celular, que podrían provocar la liberación de antígenos del nucleosoma y la formación de anticuerpos anti-dcADN en individuos pre-dispuestos. Bardazzi et al. comentan que mientras ADA e

Tabla 2 Evolución de los ANA durante el primer año de seguimiento

	Etanercept		
	3 meses	6 meses	12 meses
<i>PASI</i> , media ± DE (rango)	3,78 ± 3,47 (0-14,3)	3,55 ± 4,16 (0-16,9)	5,13 ± 7,06 (0-27,8)
<i>PASI</i> 75, n (%)	33 (82,5)	14 (70,0)	21 (67,7)
Terapia combinada, n (%):	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfermedades autoinmunes, n (%):	3 (4,61)	1 (1,53)	0 (0)
Psoriasis guttata			
Otros			
Efectos adversos graves, n (%):	5 (7,69)	0 (0)	0 (0)
Infección respiratoria sup.			
Otras			
ANA (IFI), n/total (%):			
Positivos	5/41 (12,19)	3/20 (15)	12/32 (37,5)
Negativos	36/41 (87,8)	17/20 (85)	20/32 (62,5)
ANA (IFI) positivos. Título, n (%):			
1/160	4 (80)	3 (100)	8 (66,66)
>1/160	1 (20)	0 (0)	4 (33,33)
ANA (IFI) positivos. Patrón, n (%):			
Homogéneo	5 (100)	3 (100)	1 (8,33)
Moteado			11 (91,66)
Moteado/homogéneo			
Nuclear			
Ac anti-ENA (ELISA), n/total (%):			
Positivos	0 (0)	0 (0)	1/32 (3,12)
Negativos	41/41 (100)	20/20 (100)	31/32 (96,87)
Ac anti-ADN (ELISA), n/total (%)			
Positivos	0 (0)	0 (0)	1/12 (8,33)
Negativos	5 (100)	3 (100)	11/12 (91,66)
Ac anti-ADN (IFI), n/total (%):			
Positivos	0 (0)	0 (0)	1/1 (100)
Negativos	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Adalimumab	
	3 meses	6 meses	12 meses
<i>PASI</i> , media (rango)	2,6 ± 4 (0, 19)	1,9 ± 4,1 (0, 26.6)	1,6 ± 3,4 (0, 15)
<i>PASI</i> 75, n (%)	28 (75,7)	9 (81,8)	17(94,4)
Terapia combinada, n (%):	3 (4,61)	3 (4,61)	1 (1,53)
Metotrexato		ACI: 1 (1,53)	EVBBE: 1 (1,53)
Otros: acitretino, UVBbe			ACI: 1 (1,53)
Enfermedades autoinmunes, n (%):	0 (0)		
Psoriasis gutatta		2 (3,07)	1 (1,53)
Alopecia areata			1 (1,53)
Efectos adversos graves, n (%):	0 (0)	0 (0)	
Infección respiratoria sup.			3 (4,61)
Infección urinaria			1 (1,53)
Doble <i>bypass</i>			1 (1,53)
ANA (IFI), n/total (%):			
Positivos	12/48 (25)	5/14 (35,71)	15/30 (50)
Negativos	36/48 (75)	9/14 (64,28)	15/30 (50)
ANA (IFI) positivos. Título, n (%):			
1/160	9/12 (75)	1/5 (20)	7/15 (46,66)
>1/160	3/12 (25)	4/5 (80)	8/15 (53,33)

Tabla 2 (continuación)

	Etanercept		
	3 meses	6 meses	12 meses
ANA (IFI) positivos. Patrón, n (%):			
Homogéneo	1 (8,33)	1/4 (25)	4 (26,66)
Moteado	7 (58,33)	3/4 (75)	10 (66,66)
Moteado/homogéneo	1 (8,33)		
Nuclear	2 (16,66)		1 (6,66)
Homogéneo/nuclear	1 (8,33)		
Ac anti-ENA (ELISA), n/total (%):			
Positivos	1 (ScI 70) -> 2,08%		
Negativos	47/48 (97,91)	14/14 (100)	30 (100)
Ac anti-ADN (ELISA), n/total (%):			
Positivos	0 (0)	0 (0)	1 (6,66)
Negativos	12/12 (100)	5/5 (100)	14 (93,33)
Ac anti-ADN (IFI), n/total (%):			
Positivos	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Negativos	0 (0)	0 (0)	1 (100)

ANA: anticuerpos antinucleares; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ENA: antígenos extraíbles del núcleo; PASI: *Psoriasis area and severity index*; UVBbe: ultravioleta B de banda estrecha.

infiximab inhiben la fracción transmembrana y soluble del TNF α , ETN inhibiría solo la soluble, lo que podría dar lugar a una menor apoptosis celular y menor desarrollo de autoanticuerpos (si bien no explicaría el hecho de que ADA tenga menos desarrollo de ANA que infiximab)¹. No obstante, estas hipótesis no han sido confirmadas, y dependerían en gran medida de la susceptibilidad de cada individuo al fármaco^{3,7,10,15}.

Aunque el desarrollo de ANA con la administración de estos fármacos parece ser bastante común (33,3-77% según las series)^{1,4,13}, el desarrollo de enfermedades autoinmunes es bastante infrecuente en la psoriasis (<1%), hecho que también se muestra en nuestro estudio, dado que a lo largo de todo el seguimiento solo aparecieron un caso de alopecia areata y varias reacciones psoriasisiformes paradójicas como situaciones de potencial origen autoinmune. Podría deberse

Tabla 3 Evolución del PASI y tiempo en el que se alcanza PASI 75 (Prueba de Mann-Whitney)

Variable	Adalimumab			Etanercept			p
	n	Media (DT) [min-max]	n (%)	n	Media (DT) [min-max]	n (%)	
PASI basal	48	19,5 (8,9) [7,0-45,0]		64	22,5 (10,6) [8,3-49,4]		0,110
PASI 3 meses	37	2,6 (3,8) [0,0-15,0]		40	3,4 (3,2) [0,0-14,3]		0,335
Reducción PASI 3 m	37	86,2 (17,3) [43,5-100]		40	83,8 (13,1) [38,9-100]		0,495
PASI 75 3 m, Sí	37		28 (75,7)	40		33 (82,5)	0,577
ANA positivo 3 m, Sí	37		11 (29,7)	40		6 (15,0)	0,170
PASI 6 meses	11	1,8 (2,8) [0,0-8,2]		20	4,7 (5,0) [0,0-16,9]		0,046
Reducción PASI 6 m	11	89,7 (15,1) [56,6-100]		20	79,2 (23,5) [-1,6-100]		0,191
PASI 75 6 m, Sí	11		9 (81,8)	20		14 (70,0)	0,676
ANA positivo 6 m, Sí	11		4 (36,4)	20		3 (15,0)	0,210
PASI 12 meses	18	1,7 (3,3) [0,0-13,2]		31	5,1 (6,7) [0,0-22,0]		0,034
Reducción PASI 12 m	18	91,5 (18,7) [19,0-100]		31	73,7 (38,5) [-74,6-100]		0,024
PASI 75 12 m, Sí	18		17 (94,4)	31		21 (67,7)	0,038
ANA positivo 12 m, Sí	18		9 (50,0)	31		12 (38,7)	0,553
PASI ANA/último	48	2,7 (3,7) [0,0-15,0]		64	4,7 (5,2) [0,0-22,0]		0,023
Red. ANA/último	48	85,0 (19,0) [19,0-100]		64	77,5 (298,4) [-74,6-100]		0,128
PASI 75 ANA/último, Sí	48		36 (75,0)	64		46 (71,9)	0,830
ANA positivo, Sí	48		19 (39,6)	64		18 (28,1)	0,228

Se ha excluido a 5 pacientes que presentaban un PASI inicial <5 debido a que se trataba de pacientes que procedían de otro tratamiento previo interrumpido por efectos adversos y que se sustituyó inmediatamente por el tratamiento estudiado.

ANA: anticuerpos antinucleares; DT: desviación típica; PASI: *Psoriasis area and severity index*.

En negrita se señala la p de las variables que alcanzaron significación estadística (p < 0,05).

Tabla 4 Asociación entre la presencia de ANA+ y el PASI 75

		ANA mes 3						Fisher p
		Negativo		Positivo		Total		
PASI 75 mes 3	No	11	18,3%	5	29,4%	16	20,8%	0,327
	Sí	49	81,7%	12	70,6%	61	79,2%	
	Total	60	100,0%	17	100,0%	77	100,0%	
		ANA mes 6						
		Negativo		Positivo		Total		
PASI 75 mes 6	No	7	29,2%	1	14,3%	8	25,8%	0,400
	Sí	17	70,8%	6	85,7%	23	74,2%	
	Total	24	100,0%	7	100,0%	31	100,0%	
		ANA mes 12						
		Negativo		Positivo		Total		
PASI 75 mes 12	No	6	21,4%	5	23,8%	11	22,4%	1,000
	Sí	22	78,6%	16	76,2%	38	77,6%	
	Total	28	100,0%	21	100,0%	49	100,0%	
		ANA global						
		Negativo		Positivo		Total		
PASI 75 último	No	18	24,0%	12	32,4%	30	26,8%	0,370
	Sí	57	76,0%	25	67,6%	82	73,2%	
	Total	75	100,0%	37	100,0%	112	100,0%	

Cuando se controla el efecto del tratamiento por medio de la prueba de independencia condicional Mantel-Haenszel no se encontró que el tratamiento modificase significativamente la pauta de asociación entre PASI 75 y el desarrollo de ANA a los 3, 6, 12 meses y globalmente ($p=0,603$; $p=0,898$; $p=0,926$; $p=0,444$, respectivamente).

ANA: anticuerpos antinucleares, PASI: *Psoriasis area and severity index*.

Tabla 5 Análisis de los factores relacionados con el desarrollo de ANA

	Introducción forzada de variables					Selección por pasos hacia atrás				
	Coeficiente	OR	IC 95% para OR		p	Coeficiente	OR	IC 95% para OR		p
Lim. inf.			Lim. sup.	Lim. inf.				Lim. sup.		
Edad	0,030	1,030	0,996	1,066	0,084	0,031	1,032	1,000	1,065	0,054
Sexo	0,095	1,100	0,459	2,633	0,831					
IMC	-0,142	0,867	0,759	0,991	0,036	-0,148	0,863	0,759	0,981	0,024
Tpo. evol	0,008	1,008	0,964	1,053	0,736					
APs (sí/no)	0,009	1,009	0,393	2,591	0,985					
TB previo	-0,241	0,786	0,207	2,989	0,724					
PASI_basal	-0,019	0,981	0,938	1,026	0,404					
ADA/ETN	-0,482	0,618	0,249	1,532	0,299					
Constante	2,775	16,037			0,165	1,702				0,226
Ji-cuadrado = 8,621; gl = 6; p = 0,375					Ji-cuadrado = 6,279; gl = 2; p = 0,043					
R ² Cox Snell = 0,074; R ² Nagalkerke = 0,103					R ² Cox Snell = 0,055; R ² Nagalkerke = 0,076					
El modelo clasifica correctamente a un 66,1% de los pacientes					El modelo clasifica correctamente a un 67,9% de los pacientes					

ADA: adalimumab; ANA: anticuerpos antinucleares; APs: artritis psoriásica; ETN: etanercept; IMC: índice de masa corporal; PASI: *Psoriasis area and severity index*; TB: tratamiento biológico; Tpo. evol: tiempo de evolución de la psoriasis.

Tabla 6 Presencia de ANA y empleo previo de tratamiento biológico previo (naïve vs. 2.º o 3.º anti-TNF α)

		TB actual				Fisher p		
		Adalimumab		Etanercept			Total	
Naïve	ANA-	29	60,4%	46	71,9%	75	67,0%	0,259
	ANA+	19	39,6%	18	28,1%	37	33,0%	
	Total	48	100,0%	64	100,0%	112	100,0%	
TB previa	ANA-	29	60,4%	46	71,9%	75	67,0%	1,000
	ANA+	19	39,6%	18	28,1%	37	33,0%	
	Total	48	100,0%	64	100,0%	112	100,0%	

ANA: anticuerpos antinucleares; TB: terapia biológica.

a los isotipos de anticuerpos anti-dcADN inducidos por los fármacos: mientras que en otras enfermedades autoinmunes las formas IgG son las que participan en la patogenia de la enfermedad, los fármacos anti-TNF desarrollan anticuerpos anti-dcADN IgM e IgA²⁻⁴.

Por otra parte, es bien conocido que algunos pacientes desarrollan resistencia al uso de los agentes anti-TNF α , motivo de fracasos secundarios de eficacia. Aunque se desconoce el mecanismo que provoca esta situación, Pink et al. han propuesto que la positividad de los ANA durante el tratamiento podría predisponer a un fallo en la respuesta al fármaco⁷. Por el contrario, en otros estudios no se ha observado relación alguna entre el desarrollo de anticuerpos y la pérdida de respuesta al tratamiento^{1,8}. Incluso Lora et al. han mostrado una tendencia que implica una mejor respuesta al fármaco con el desarrollo más rápido de ANA¹⁵. En nuestro caso, la prueba exacta de Fisher no demostró una correlación entre la aparición de ANA y la respuesta clínica al fármaco (PASI 75).

Entre las limitaciones del estudio se debe tener en cuenta: 1) su diseño retrospectivo, con cierta pérdida de información, dado que no todos los datos se recogieron en todas las visitas; 2) el número de pacientes limitado, cierta variabilidad entre ellos, además de un periodo de seguimiento variable; 3) las limitaciones de las técnicas utilizadas para la detección de los ANA y otros autoanticuerpos, que pueden presentar falsos positivos y negativos.

Conclusiones

- Durante el tratamiento de la psoriasis moderada-grave con ADA y ETN se produce un aumento significativo en la positividad de los ANA, no acompañada del desarrollo de enfermedades autoinmunes. Por el contrario, no se observa una positividad significativa de los anticuerpos anti-dcADN o anti-ENA.
- No se observa correlación entre la aparición de los ANA y la efectividad del tratamiento, el orden cronológico de utilización de los fármacos anti-TNF ni la aparición de efectos adversos. Tampoco se demuestran factores predictores del desarrollo de ANA excepto el IMC (inversamente proporcional).
- Recomendamos la determinación de ANA y despistaje de enfermedades autoinmunes previamente al tratamiento con fármacos anti-TNF, pero no una determinación seriada y rutinaria durante el seguimiento, excepto en aquellos

casos en los que existan signos o síntomas de sospecha de enfermedad autoinmune.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Cristina Carazo por su colaboración en la recogida de información y trabajo con la base de datos, y a Jesús Garrido por el análisis estadístico.

Bibliografía

1. Bardazzi F, Odorici G, Viridi A, Antonucci VA, Tengattini V, Patrizi A, et al. Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF- α therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:401-6.
2. Chimenti MS, Spinelli FR, Giunta A, Martinelli F, Saraceno R, Conti F, et al. Emergence of antinuclear antibodies in psoriatic patients treated with infliximab: Personal experience and literature review. *Drug Dev Res.* 2014;75 Suppl 1:S61-3.
3. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2013;12:703-8.
4. Pirowska MM, Goździalska A, Lipko-Godlewska S, Obtulowicz A, Sutowicz J, Podolec K, et al. Autoimmunogenicity during anti-TNF therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:250-4.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:847-61.
6. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, Hadaschik EN. Baseline anti-dsDNA concentrations and previous treatments predict response

- to adalimumab and etanercept: A retrospective investigation of 146 psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2014;76:180–5.
7. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: A retrospective, observational study. *Br J Dermatol*. 2010;162:780–5.
 8. Saraceno R, Specchio F, Torres T, Nisticò SP, Rizza S, Chimenti S. The role of antinuclear autoantibodies in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents: A retrospective long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e180–2.
 9. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: Evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol*. 2007;156:329–36.
 10. Zidi I, Bouaziz A, Ben Amor N. Golimumab and immunogenicity? 2010 and beyond. *Pharmazie*. 2011;66:233–43.
 11. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology, Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 2:1–18.
 12. Wallace DJ, Hahn BH. Antinuclear antibodies: An overview. En: Rhyner S, Winter N, Barroso R, editores. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. 530 Walnut street, Philadelphia, PA 19106 USA: Wolters Kluwer Health: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 454–5.
 13. Viana VS, de Carvalho JF, de Moraes JC, Saad CG, Ribeiro AC, Gonçalves C, et al. Autoantibodies in patients with psoriatic arthritis on anti-TNF α therapy. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:225–34.
 14. Beigel F, Schnitzler F, Laubender RP, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:91–8.
 15. Lora V, Bonaguri C, Gisondi P, Sandei F, Battistelli L, Russo A, et al. Autoantibody induction and adipokine levels in patients with psoriasis treated with infliximab. *Immunol Res*. 2013;56:382–9.