

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

## Enfermedades autoinmunes relacionadas con la toma de fármacos biológicos

Egilea /Autor:

Nerea Alcorta Lorenzo

Zuzendaria / Director/a:

Joaquín Belzunegui Otano

© 2018, Izen-abizenak jarri babes dezakezu, edo, bestela, CC  
lizentzia batekin. / Se puede proteger poniendo nombre y  
apellidos/o con una Licencia CC:

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

Leioa, 2018ko apirilaren 16a / Leioa, 16 de abril de 2018

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	TERAPIAS BIOLÓGICAS .....	1
1.1.1.	Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ).....	2
2.	OBJETIVOS.....	2
3.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	3
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	3
3.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	3
4.	RESULTADOS .....	4
5.	DISCUSIÓN.....	12
5.1.	LÍNEAS FUTURAS .....	18
5.2.	LIMITACIONES.....	19
6.	CONCLUSIONES .....	19
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20
	ANEXO	

## 1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos surgieron en la década de los 90 y han revolucionado el manejo de muchas enfermedades autoinmunes inflamatorias (1). Cada vez son más aquellas en las que se aprueba su uso: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. (2,3).

Tienen un buen perfil de seguridad pero, a medida que se ha incrementado su uso en los últimos años, también lo han hecho los eventos adversos y se ha descubierto que pueden tener efectos contradictorios: en ocasiones, se desarrollan enfermedades autoinmunes inflamatorias paradójicas diferentes a la que se está tratando. Se describen como paradójicas porque, curiosamente, son enfermedades en las que los fármacos biológicos han demostrado ser eficaces. Resulta pues incoherente que la misma terapia a veces favorezca el desarrollo de una enfermedad y, otras veces, resulte eficaz en el tratamiento de la misma (1,2).

### 1.1. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Los tratamientos biológicos tienen como objetivo modificar la respuesta inmune interfiriendo en algún punto específico del proceso inflamatorio (2,4). Difieren de los clásicos fármacos químicos por ser moléculas producidas por un organismo vivo y pueden ser sintetizadas mediante técnicas de biología molecular.

Se pueden clasificar según su mecanismo de acción y su estructura. Dependiendo del mecanismo de acción, diferenciamos aquellos que interfieren en la función de las citocinas (factor tumoral de necrosis (TNF), IL-6, IL-1, IL-17), los bloqueadores de la coestimulación requerida para la activación de los linfocitos T y los que provocan la depleción de los linfocitos B. En cuanto a la estructura, encontramos agonistas de receptores creados por la unión de una proteína del receptor sintética y una fracción IgG1 humana (contienen la terminación –cept); y anticuerpos monoclonales (contienen la terminación –mab), que se diferencian según su composición en quimérico (contienen la terminación –ximab y son humanos en un 70%), humanizado (contienen la terminación –zumab y son humanos en un 90%) y 100% humano (contienen la terminación –mumab) (4).

Se denomina anti-TNF a aquellos que interfieren en la función del TNF y son los más prescritos en la práctica habitual (5). En consecuencia, la mayoría de los efectos paradójicos descritos en la literatura hacen referencia a los mismos. Por ello, este trabajo trata principalmente de ellos.

### **1.1.1. Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citocina sintetizada por macrófagos activados, células NK, linfocitos T y eosinófilos que juega un papel fundamental y contradictorio en el funcionamiento del sistema inmune (3).

Puede presentarse en forma de proteína de transmembrana (mTNF- $\alpha$ ) o soluble (sTNF- $\alpha$ ), produciendo ambas diferentes efectos fisiológicos dependiendo del receptor al que se una. El receptor 1 (TNFR1) se encuentra en todas las células del organismo; es activado por ambos (mTNF- $\alpha$  y sTNF- $\alpha$ ) y presenta un dominio de muerte que le confiere la función de inducir apoptosis e inflamación. El receptor 2 (TNFR2), en cambio, se encuentra principalmente en células endoteliales y hematopoyéticas; es activado preferentemente por el mTNF- $\alpha$ ; carece de dominio de muerte y participa en la homeostasis, supervivencia celular y regeneración tisular mediante, entre otros, la destrucción de los linfocitos T CD8 autoreactivos y la estabilización de los linfocitos T reguladores (3,4).

En resumen, se puede concluir que mediante el TNFR1 se activa la respuesta pro-inflamatoria y mediante el TNFR2 se regula. Aún así, se ha sugerido que pueda haber ciertos factores que favorezcan cierto grado de intercambio de funciones entre ambos receptores.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal del presente estudio es realizar un análisis descriptivo de casos de enfermedades autoinmunes mediadas por fármacos biológicos centrándonos en las características del tratamiento, complicación asociada y la medida adoptada tras esta última.

En un segundo plano, se ha revisado la literatura publicada para poder esclarecer el mecanismo por el que ocurren las complicaciones y buscar posibles factores que

podieran influir en la misma. Cabe mencionar que la mayoría de los artículos revisados hacen referencia únicamente a la psoriasis como complicación autoinmune desarrollada, mientras que este estudio recoge cualquier tipo de complicación.

Finalmente, pese a haber otros mecanismos por los cuales actúan los fármacos biológicos, este trabajo trata principalmente de los anti-TNF, por ser los más utilizados (5) y con los que más reacciones paradójicas se han descrito (2).

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente trabajo trata de un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de veintiséis casos de enfermedades autoinmunes mediadas por tratamientos biológicos. La recogida de datos se ha realizado mediante un muestreo consecutivo durante el periodo de 01/2017 a 03/2018 en el servicio de Reumatología, Aparato Digestivo y Dermatología del Hospital Universitario Donostia, tanto por haber debutado con la complicación en ese periodo como anteriormente.

La información extraída de la historia clínica de cada paciente incluye la enfermedad de base que justifica el uso del tratamiento biológico; el tipo de enfermedad autoinmune mediada por tratamiento biológico como complicación y su diagnóstico específico; la molécula causante y, en caso de ser anti-TNF, la molécula específica; el tiempo tomando el fármaco hasta el desarrollo de la complicación; la dosis de biológico usada y si había uso concomitante con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) en el momento del desarrollo de la complicación; el uso de tratamientos biológicos previos, cuántos meses antes del desarrollo de la complicación y durante cuántos meses; medida adoptada con el tratamiento biológico tras la complicación y si ha habido resolución de la misma o no.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa (**Documento 1** adjunto en anexo).

#### **3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos han sido recogidos y analizados con el programa SPSS Statistics 20. Los casos se han estratificado teniendo en cuenta el fármaco biológico causante de la

complicación autoinmune en siete grupos (infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, abatacept y tocilizumab) y se han calculado las frecuencias de todas las variables analizadas, con excepción de la dosis, tanto intragrupo como intergrupo. Los pacientes que desarrollaron diferentes tipos de complicaciones a consecuencia de distintos fármacos se han clasificado como casos independientes; mientras que aquellos que han desarrollado una misma complicación con diferentes fármacos se han considerado como único caso (siendo la molécula causante la anterior a la aparición de la complicación por primera vez).

La asociación entre los siete estratos y las variables categóricas (enfermedad de base, uso concomitante con FAME, uso de biológicos previos, medida adoptada y resolución de la complicación) ha sido analizada mediante el test exacto de Fisher. El tipo de complicación desarrollada, en cambio, ha sido examinado con el test de Chi cuadrado, por ser una variable categórica con más de dos grupos. Se ha usado el test de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la variable continua (duración del tratamiento hasta el desarrollo de la complicación). Ésta se ha analizado con el estadístico Kruskal-Wallis al compararla en los diferentes estratos y con el T-student al compararla intragrupo, en el caso del infiximab. En todos los casos se ha asumido un error tipo  $\alpha$  menor de 0.05 ( $p$  valor  $\leq 0.05$ ) como nivel de significancia.

#### **4. RESULTADOS**

Se han analizado veintiséis casos de los cuales veintiuno (80.8%) recibían tratamiento por padecer una enfermedad reumatológica y cinco (19.2%) por tener una enfermedad digestiva. De todos los pacientes analizados, ocho (30.8%) estaban en tratamiento con infiximab, ocho (30.8%) con adalimumab, cuatro (15.4%) con etanercept, dos (7.7%) con certolizumab, dos (7.7%) con golimumab, uno (3.8%) con abatacept y otro (3.8%) con tocilizumab. En total, se ha desarrollado una complicación de tipo hematológico, (3.8%), dos de tipo neurológico (7.7%), otra digestiva (3.8%), veinte (76.9%) cutáneas y otras dos (7.7%) no clasificables en ningún grupo anterior (un síndrome lupus like ANA + y una espondiloartritis). En este estudio, no se han encontrado diferencias significativas entre los tratamientos recibidos y la enfermedad de base que justifica dichos tratamientos ( $p$  valor = 0.789);

tampoco entre los tratamientos y el tipo de complicación desarrollada (p valor = 0.235) (**Tabla 1**).

De los ocho pacientes que recibían infliximab (30.8%), dos (25.0%) lo hacían por causas digestivas y seis (75.0%) por alguna enfermedad reumatológica. Seis de ellos (75.0%) desarrollaron complicaciones cutáneas (tres psoriasis, una dermatitis liquenoide, una dermatitis granulomatosa intersticial y una morfea) y otros dos (25.0%) sufrieron una complicación neurológica (un síndrome de hombre rígido asociado a anticuerpos antiGAD y una neuropatía multifocal motora con bloqueo de conducción) (**Tabla 1**).

La dosis media de infliximab en el momento de presentar la complicación fue de 3.67 mg/Kg. La duración media del tratamiento hasta el desarrollo de las complicaciones fue de 51.17 meses (desviación estándar 49.00) para las complicaciones cutáneas y de 19.50 meses (DS 23.34) para las de tipo neurológico, sin encontrarse diferencias con relevancia estadística entre ellas (p valor = 0.429).

En el momento de presentarse la complicación, sólo dos pacientes (25.0%) recibían tratamiento concomitante con FAME (con ciclosporina o metrotexato). Ninguno de los ocho casos había recibido otro tratamiento biológico previamente (**Tabla 2**).

En cuanto a la medida adoptada, en cinco de los casos (62.5%) se decidió abandonar infliximab tras la aparición de la complicación. Tres de éstos (60.0%) consiguieron recuperarse de la misma, mientras que los dos restantes (40.0%) no. Con los otros tres pacientes (37.5%) se decidió continuar con el fármaco, todos ellos sufrían complicaciones cutáneas, y ninguna consiguió resolverse (**Figura 1**).

**Tabla 1. Enfermedad de base y tipo de complicación desarrollada con cada tratamiento biológico.**

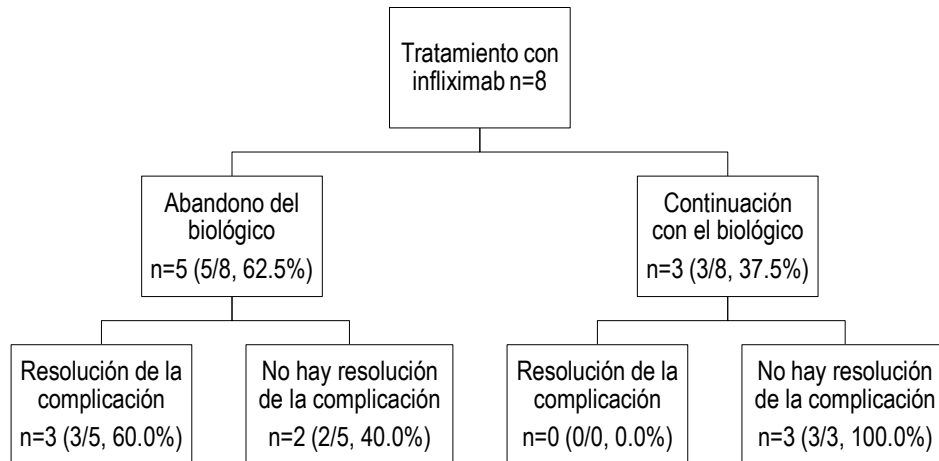
	Infliximab n=8 (30.8 %)	Adaimumab n=8(30.8%)	Etanercept n=4 (15.4%)	Certolizumab n=2 (7.7%)	Golimumab n=2 (7.7%)	Abatacept n=1 (3.8%)	Tocilizumab n=1 (3.8%)	Total n=26 (100.0%)	p-valor
<i>Enfermedad de base</i>									0.789
Reumatológica (%)	6 (75.0)	5 (62.5)	4 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	21 (80.8)	
Digestiva (%)	2 (25.0)	3 (37.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	5 (19.2)	
<i>Tipo de complicación desarrollada</i>									0.235
Hematológica (%)	0 (-)	1 (12.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (3.8)	
Neurológica (%)	2 (25.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (7.7)	
Digestiva (%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.8)	
Cutánea (%)	6 (75.0)	6 (75.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (-)	1 (100.0)	20 (76.9)	
Otras (%)	0 (-)	1 (12.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	2 (7.7)	

**Tabla 2. Duración media del tratamiento; número y porcentaje de casos con tratamiento concomitante con FAME, uso de biológicos previos, suspensión como medida adoptada y resolución de la complicación.**

	Infliximab n=8	Adalimumab n=8	Etanercept n=4	Certolizumab n=2	Golimumab n=2	Abatacept n=1	Tocilizumab n=1	Total n=26	p-valor
Duración media desde inicio de tratamiento hasta desarrollo de complicación (meses)	43.25 (DS 44.81)	10.93	75.50 (DS 66.08)	4.50	11.00	6.00	5.00	30.66	0.635
Tratamiento concomitante con FAME en el momento de la aparición de la complicación (%)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0)	7 (26.9)	0.811
Tratamiento biológico previo (%)	0(-)	2 (25.0)	1 (25.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	9 (34.6)	0.003
Suspensión como medida tomada (%)	5 (62.5)	7 (87.5)	0 (-)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1(100.0)	17 (65.4)	0.048
Resolución de la complicación desarrollada (%)	3 (37.5)	8 (100.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	16 (64.0)	0.041



Figura 1. Manejo clínico de la complicación producida con infliximab y desenlace de la misma.

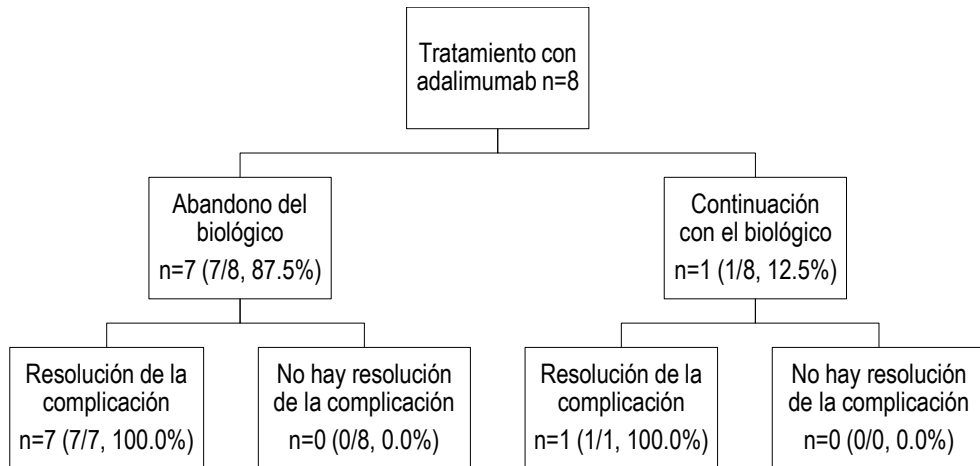


De los ocho pacientes tratados con adalimumab (30.8%), cinco (62.5%) tenían una enfermedad reumatológica de base y los otros tres (37.5%) una enfermedad digestiva. Las complicaciones desarrolladas entre los tratados fueron seis de tipo cutáneo (cuatro psoriasis, una dermatitis liquenoide y un penfigoide ampolloso), una de tipo hematológico (leucopenia) y otro síndrome Lupus-like ANA+ (**Tabla 1**).

Todos recibían una dosis de 40 mg/15días, excepto uno, que recibía 40 mg/semana. La duración media del tratamiento hasta el desarrollo de las complicaciones cutáneas fue de 10.50 meses. En el momento del desarrollo de la complicación, dos pacientes (25.0%) recibían tratamiento concomitante con FAME, ambos con azatioprina. Los pacientes que desarrollaron leucopenia y dermatitis liquenoide habían recibido otros tratamientos biológicos previos al adalimumab (**Tabla 2**). El primero había sido tratado con infliximab (100 meses antes de la aparición de la complicación y durante 9 meses) y etanercept (93 meses antes y durante 11 meses) y, el segundo, únicamente con infliximab (208 meses antes y durante 2 meses).

De todos ellos, sólo con el que sufrió dermatitis liquenoide se decidió continuar con el tratamiento biológico (12.5%); en el resto se suspendió. Aún así, los ocho (100.0%) tuvieron una resolución completa de la complicación desarrollada (**Figura 2**).

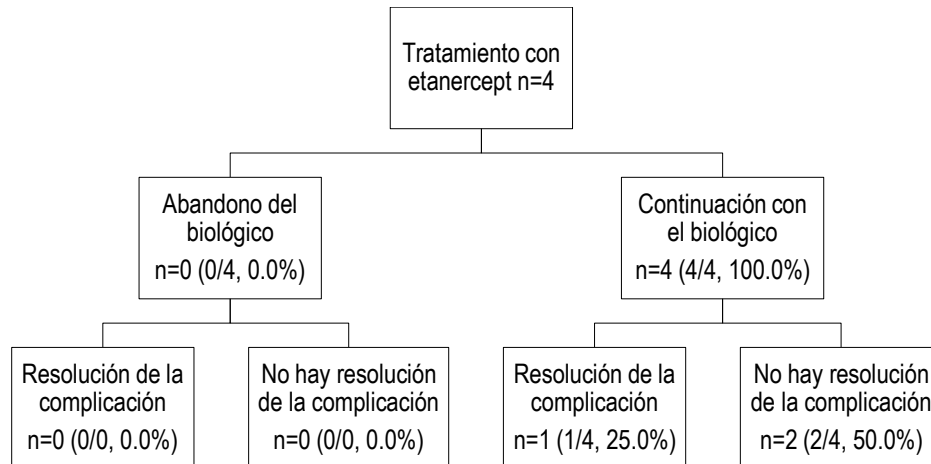
Figura 2. Manejo clínico de la complicación producida con adalimumab y desenlace de la misma.



Los cuatro pacientes en tratamiento con etanercept (15.4%) tenían una enfermedad reumatológica y desarrollaron psoriasis (**Tabla 1**). Todos recibían una dosis de 50 mg en el momento que aparecieron las lesiones cutáneas, dos de ellos (50.0%) cada 7 días y los otros dos (50.0%), cada 15. Solamente uno (25.0%) asociaba leflunomida a este tratamiento. Ese mismo paciente fue también el único que había recibido tratamiento previo con otros fármacos biológicos (**Tabla 2**), específicamente con adalimumab (82 meses antes de la aparición de la psoriasis y durante 28 meses).

Aún teniendo la psoriasis, todos continuaron con el tratamiento biológico. Uno de ellos (25.0%) se recuperó, mientras que otros dos (50.0%) continuaron con las lesiones. Los resultados del último paciente no se han podido recoger por haber debutado la complicación en el periodo en el que se desarrollaba este trabajo, haciendo así imposible la recogida de la evolución (**Figura 3**).

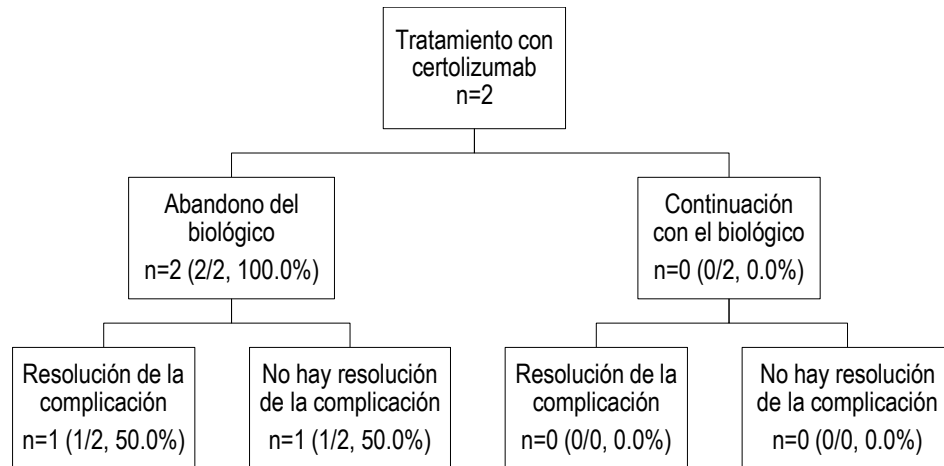
Figura 3. Manejo clínico de la complicación producida con etanercept y desenlace de la misma.



Dos pacientes recibieron certolizumab (7.7%), ambos por padecer una enfermedad reumatológica. Los dos tomaban 200 mg/15días y desarrollaron una complicación cutánea de tipo psoriasis (**Tabla 1**). Uno (50.0%) recibía tratamiento concomitante con leflunomida. Ambos habían sido tratados con otros biológicos con anterioridad (**Tabla 2**), uno de ellos con adalimumab (13 meses antes del debut de la psoriasis y durante 6 meses) y etanercept (7 meses antes y durante 1 mes). El otro con rituximab (113 meses antes del desarrollo de la psoriasis), adalimumab (104 meses antes y durante 90 meses) y etanercept (14 meses antes y durante 10 meses).

A pesar de que los dos pacientes abandonaron el tratamiento con certolizumab, sólo en uno (50.0%) desaparecieron las placas de psoriasis (**Figura 4**).

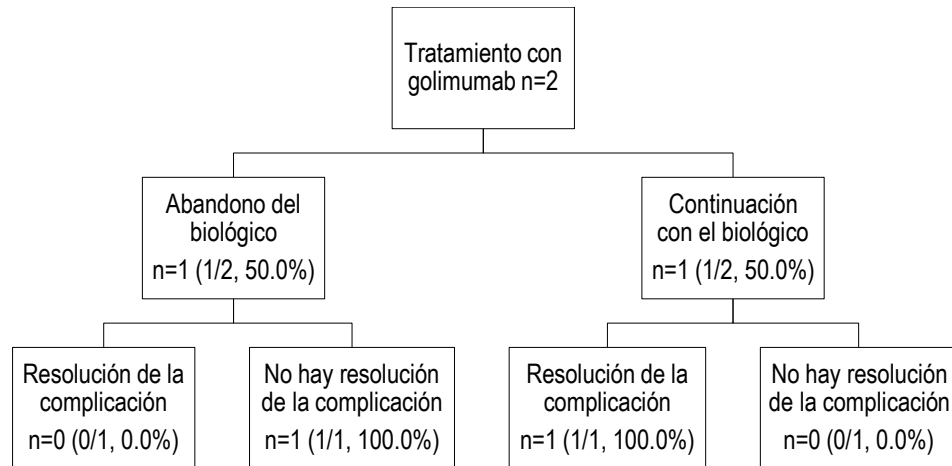
Figura 4. Manejo clínico de la complicación producida con certolizumab y desenlace de la misma.



Dos individuos fueron tratados con golimumab (7.7%), ambos por padecer una enfermedad reumatológica de base. Uno (50.0%) desarrolló psoriasis y el otro hizo una complicación de carácter digestivo, una colitis ulcerosa (**Tabla 1**). Sólo se ha conseguido recoger la dosis que tomaba éste último, que era 50 mg/mes. Ninguno de los dos recibía tratamiento concomitante con FAME y ambos habían probado otros tratamientos biológicos previamente (**Tabla 2**). Uno de ellos había sido tratado con etanercept (103 meses antes de la aparición de la complicación y durante 79 meses) y adalimumab (24 meses antes y durante 9 meses). El otro había recibido adalimumab (37 meses antes de la complicación y durante 5 meses), etanercept (31 meses antes y durante 3 meses) y certolizumab pegol (28 meses antes y durante 18 meses).

De ellos, en uno (50.0%) se decidió suspender dicho tratamiento sin conseguir, aún así, que la psoriasis desapareciera. El otro (50.0%), en cambio, a pesar de continuar con el tratamiento biológico, consiguió la resolución de la complicación (**Figura 5**).

**Figura 5. Manejo clínico de la complicación producida con golimumab y desenlace de la misma.**



De todos los casos recogidos, sólo dos pacientes (7.7%) recibieron tratamiento biológico no anti-TNF con abatacept o tocilizumab. Ambos tenían enfermedad de tipo reumatológico de base.

El paciente que recibió abatacept desarrolló una espondiloartritis recibiendo la dosis de 125 mg/semanal. No recibía tratamiento concomitante con FAME en el momento de la aparición de la complicación pero había sido tratado con rituximab (132 meses antes de la aparición de la espondiloartritis y 18 meses antes y durante 12 meses), adalimumab (123 meses antes y durante 90 meses), etanercept (33 meses antes y durante 10 meses) y certolizumab pegol con anterioridad (22 meses antes y durante 4 meses). Se decidió abandonar el tratamiento con abatacept y se consiguió así la resolución de la complicación.

El paciente tratado con tocilizumab desarrolló un lupus eritematoso cutáneo con la dosis de 162 mg/semanal. Complementaba, además, con metrotexato dicho tratamiento en el momento de la aparición de las lesiones. Antes de comenzar a recibir tocilizumab, había sido tratado con etanercept en dos ocasiones (48 meses antes de la complicación y durante 16 meses y 16 meses antes y durante 12 meses) y con adalimumab (30 meses antes y durante 14 meses). Tras el abandono del tratamiento biológico la complicación cutánea se solucionó.

En general, teniendo en cuenta los veintiséis casos, la duración media desde el inicio de la terapia hasta el desarrollo de cualquier complicación fue de 30.66 meses. El etanercept fue el que presentó mayor tiempo de latencia (75.50 meses, DS 66.08) en comparación con el resto, que de mayor a menor fueron infliximab (43.25 meses, DS 44.81), golimumab (11.00 meses), adalimumab (10.93 meses), abatacept (6.00 meses), tocilizumab (5.00 meses) y certolizumab (4.50 meses). En este estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la relación entre el fármaco causante de la complicación autoinmune y el tiempo bajo tratamiento con ese fármaco hasta el desarrollo de alguna complicación ( $p$  valor = 0.635) (**Tabla 2**).

De los datos recogidos, siete pacientes (26.9%) recibían tratamiento concomitante con FAME en el momento de la aparición de la complicación y nueve (34.6%) habían recibido otro tratamiento biológico previo, diferente al que estaban recibiendo en ese momento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a las diferentes terapias biológicas y el tratamiento concomitante con FAME ( $p$  valor = 0.811), pero sí en cuanto a las diferentes moléculas y el uso de biológicos previos ( $p$  valor = 0.003) (**Tabla 2**).

En relación a la medida adoptada, en diecisiete de los veintiséis casos analizados (65.4%) se decidió abandonar el tratamiento que les provocó la complicación autoinmune, mientras que en el resto de los casos se optó por continuar. Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  valor = 0.048) entre el tratamiento biológico en cuestión y el número de abandonos de tratamiento tras la aparición de la complicación. Independientemente de la medida adoptada, el 64.0% de las complicaciones se solucionaron (37.5% de las desarrolladas con infliximab; 25.0% de las de con etanercept, el 100.0% de las de adalimumab, abatacept y tocilizumab; y 50.0% de las de certolizumab y golimumab), siendo la diferencia entre las diferentes moléculas estadísticamente significativa ( $p$  valor = 0.041) (**Tabla 2**).

## 5. DISCUSIÓN

Los fármacos biológicos fueron diseñados a finales de la década de los 90 y han modificado el curso de muchas enfermedades inflamatorias autoinmunes (1). Con el tiempo han aumentado el número de procesos en los que se aprueba su uso: artritis

reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. (2,3). En los últimos años ha aumentado su uso y, con ello, se ha visto que pueden tener efectos secundarios paradójicos. En ocasiones, provocan otra enfermedad autoinmune distinta a la que se está tratando. Curiosamente, la terapia biológica resulta eficaz y se emplea para el tratamiento de esa enfermedad desarrollada. Es por eso por lo que se le denomina efecto secundario “paradójico”.

Los mecanismos causantes de estas reacciones son aún desconocidos. Algunas hipótesis plantean que pueda ser debido a la dualidad funcional del TNF- $\alpha$ . Ya se ha comentado que el TNF- $\alpha$  tiene efectos contradictorios dependiendo del receptor al que se une: efectos proinflamatorios si se une al TNFR1 y homeostáticos si se une al TNFR2. Se piensa que las enfermedades autoinmunes puedan deberse a que el fármaco bloquea la función del TNFR2 en vez del TNFR1, dirigiendo así la balanza hacia la inflamación en vez de a la protección (3).

La psoriasis es una de las complicaciones autoinmunes que más se desarrolla tras el uso de anti-TNF y, por ende, la más estudiada en la literatura. La hipótesis que mayor aceptación ha recibido acerca de los mecanismos causantes de esta complicación se basa en el desequilibrio entre el interferón alfa (INF- $\alpha$ ) y TNF- $\alpha$ . El INF- $\alpha$  parece ser uno de los inductores de la psoriasis y, en condiciones normales, se sintetiza en las células dendríticas dérmicas. El TNF- $\alpha$  inhibe la maduración y función de dichas células. El tratamiento anti-TNF bloquea la función del TNF- $\alpha$ , por consiguiente, aumenta la cantidad de INF- $\alpha$  y esto favorece la aparición de la psoriasis. Hay diferentes descubrimientos que apoyan esta hipótesis, por ejemplo, el haber mayor cantidad de INF- $\alpha$  en las psoriasis inducidas por tratamiento anti-TNF que en las idiopáticas (1,2,6–8).

Ya que es bien sabido que las enfermedades autoinmunes muchas veces se asocian (8), se ha debatido sobre la posibilidad de que la enfermedad autoinmune que se desarrolla no sea un efecto adverso del tratamiento anti-TNF, sino que sean dos enfermedades de base independientes que presenta el paciente. Aún así, la ausencia de historia personal o familiar de la enfermedad desarrollada, el aumento en el número de casos a medida que avanzan los años y el uso de anti-TNF, la estrecha

relación temporal entre la introducción del biológico y la aparición de la enfermedad y, tanto la mejoría con la retirada, como la recaída tras la reintroducción del mismo tratamiento, van más a favor de la hipótesis de que se trate de un efecto adverso que dos enfermedades coexistentes (1,6). Otros estudios en los que se analiza la psoriasis como proceso paradójico, plantean que ésta pueda tratarse de una reacción de hipersensibilidad al fármaco o que sea el signo de una posible infección (1,8). No son sugestivas de esas hipótesis el largo intervalo de tiempo, incluso de años, que se da en algunos pacientes entre el debut de la psoriasis y la introducción del fármaco; ni la ausencia de un agente infeccioso en el segundo de los casos (1,8). Por todo ello, la idea de que se trate de un efecto adverso es la de mayor sostén (2).

Algunos autores apoyan que se trate de un efecto de clase de todos los anti-TNF (6,7). Aún así, el hecho de que haya pacientes que, siendo tratados con algunos biológicos no desarrollen ninguna complicación y, al ser cambiados por otros por ineficacia terapéutica u otra razón, las desarrollen, indican que no se trata de un efecto de clase (9).

El uso de biológicos está especialmente arraigado a las especialidades de reumatología, aparato digestivo y dermatología. La mayoría de enfermedades para las que se ha aprobado el uso de anti-TNF son manejadas en reumatología, lo que hace que sea el ámbito con más años, casos y fármacos de experiencia (1). Por ende, también es donde mayor porcentaje de efectos adversos se ven. Esto se ve reflejado en los resultados que se han obtenido en este estudio, en los que más de cuatro quintas partes de los pacientes tenían una enfermedad reumatológica de base que justificaba el uso del biológico.

Lo mismo ocurre con el fármaco causante de la enfermedad. El infliximab fue el primer tratamiento biológico que se aprobó y lanzó al mercado, por lo que es el fármaco que más tiempo lleva empleándose. Esto puede explicar el hecho de que sea la causa de la mayoría de las enfermedades autoinmunes inducidas por TNF, tanto en nuestra serie de casos como en la literatura revisada (6,7,9).

La diferencia encontrada ( $p$  valor = 0.003) en relación al uso de biológicos previos con cada molécula pueda estar relacionado con una idea similar: al ser el infliximab el que más años de experiencia tiene, es el primer biológico que se prueba y, en el



caso de que este no resulte efectivo, se cambia a otro. Esto se traduce en el 0.0% de pacientes que han probado otro biológico antes del infliximab, 25.0% en el caso de adalimumab y etanercept y 100.0% certolizumab, golimumab y biológicos no anti-TNF, datos de este estudio. En resumen, de estos datos podemos concluir que pueda ser que, a medida que el fármaco es más nuevo, menos se conoce y más cuesta introducirlo como primera opción.

Los procesos autoinmunes paradójicos que se desarrollan por la terapéutica pueden ser de cualquier tipo, tanto órgano específicos como sistémicos, y de intensidad leve a muy grave. La mayoría de las series publicadas hacen referencia a complicaciones cutáneas (2,6,7,9), específicamente a la psoriasis. De la misma manera, el 76.9% de complicaciones recogidas en este estudio son de tipo cutáneo. No se ha encontrado un argumento que pueda explicar esto; tampoco diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor = 0.235).

El tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que debuta la complicación es muy variable tanto en la serie recogida, en la que oscila entre 2 meses y 13.42 años; como en la literatura revisada. La mayoría de los casos publicados debutan en el periodo de mantenimiento del fármaco, no en el de inducción (2,7,9), con excepción de la revisión realizada por Harrison *et al.* (8). La diferencia encontrada en el tiempo hasta el desarrollo de la complicación entre las moléculas en este estudio no tiene relevancia estadística ( $p$  valor = 0.635), pero en otros estudios sí. Guerra *et al.* (7) descubrieron que, en su serie, los pacientes con enfermedad reumatológica de base o en tratamiento con adalimumab tenían un desarrollo más precoz de la complicación. Afzali *et al.* (9) analizaron una serie de casos de enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con infliximab, adalimumab o certolizumab pegol, que desarrollaron psoriasis. Observaron que los que recibían adalimumab eran los que antes desarrollaban psoriasis, seguido del certolizumab e infliximab; encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Los autores postulaban que esto podía ser debido a la diferente composición química de cada fármaco, lo cual le confiere diferentes características farmacodinámicas; a la vía de administración, ya que parecía que la complicación se desarrollaba antes si el fármaco se administraba vía subcutánea que en infusión; o al intervalo de dosis, ya que el adalimumab se

administraba semanalmente, el certolizumab mensualmente y el infliximab bimestralmente (9).

Como ya se ha comentado en el apartado de resultados, en la serie de casos analizada en este trabajo, el certolizumab es el que presenta menor tiempo de latencia, aunque el número de casos que reciben este tratamiento es bajo, por lo que puede que no sea un dato representativo. Por otro lado, el tiempo del etanercept es considerablemente más alto que los demás, lo que concuerda con la posibilidad de que la composición química y el modo de acción de cada molécula influya en el tiempo necesario para el desarrollo de la complicación, ya que el etanercept es el único tratamiento anti-TNF no anticuerpo monoclonal que aquí se ha estudiado. En resumen, se puede concluir que el tiempo necesario para el debut de la complicación es muy variable y seguramente dependa de varios factores tanto del fármaco (características químicas, farmacodinámicas, mecanismo de acción, modo de administración), como del propio paciente (predisposición genética, factores ambientales...). En los estudios revisados no se han analizado estos factores adecuadamente, por lo que podría ser objeto de estudio en investigaciones futuras.

El objetivo final de los anti-TNF es disminuir la respuesta inmune del paciente produciendo así cierta inmunosupresión en él e intentar combatir la enfermedad inflamatoria de base. Se ha demostrado que la inmunosupresión es exacerbada si se da un tratamiento complementario con FAME (4), lo cual puede favorecer el desarrollo de complicaciones. Por ello, comparar si los pacientes que además del biológico están siendo tratados con FAME son más susceptibles de desarrollar complicaciones autoinmunes que aquellos que solo reciben biológicos podría ser otro punto a estudio en un futuro.

En cuanto al manejo del proceso autoinmune desarrollado como complicación, no existe consenso en el modo de actuar. Depende, tanto de la enfermedad de base, como de la propia complicación. Por una parte, en cuanto al biológico se refiere, se puede optar por la suspensión, continuación o reducción de dosis. Por otra parte, para el tratamiento de la complicación, puede bastar con lo anterior o requerir, además, tratamiento no biológico u otro biológico diferente, ya que, como se ha comentado, no es un efecto de clase. Cabe mencionar que, en ocasiones, la

complicación se soluciona espontáneamente, aun continuando con el mismo tratamiento biológico que la produjo.

Algunos autores afirman que la suspensión del tratamiento es obligada si la complicación afecta a algún órgano interno y recomendable si es de características suaves (cutánea, articular o alteración general) (5).

A groso modo, los expertos están de acuerdo en que hay que valorar el riesgo-beneficio entre la severidad de la complicación y la actividad de la enfermedad de base (1,2,5-7,9). Si la complicación desarrollada compromete más la vida del paciente o su calidad que la propia enfermedad de base que justifica el tratamiento, no hay duda en que el tratamiento debe ser suspendido o reducido. En cambio, si el paciente sopesa el control de la enfermedad de base ante la complicación, no debe ser suspendido. En ambos casos se debe llevar un control estrecho del paciente (5).

Una vez superado el efecto adverso, si la enfermedad de base estaba controlada con el tratamiento biológico, se recomienda valorar la reintroducción de éste u otro biológico diferente (5-7). Se ha visto que, a pesar de reintroducir el mismo fármaco, la complicación no siempre vuelve a reaparecer.

En la literatura revisada (6,7,9) la mayoría de los pacientes optaban por continuar con el tratamiento biológico. En esta serie, en cambio, el 65.4% abandonó el tratamiento. Esto puede ser debido a que las complicaciones estudiadas en las series revisadas eran todas de tipo cutáneo, mientras que este estudio recoge cualquier tipo de complicación (sistémica, neurológica, hematológica, digestiva...), que quizás puedan tener peor repercusión en el paciente.

En líneas generales e independientemente de la medida adoptada, en la mayoría de los casos se suele lograr la resolución completa de la complicación (1,5,6,9). En esta serie, específicamente, el 64.0% tuvo una recuperación completa.

Teniendo en cuenta todo ello, puede que las diferencias estadísticas significativas encontradas entre las moléculas tanto en el porcentaje de abandonos como en el porcentaje de resoluciones ( $p$  valor = 0.048 y  $p$  valor = 0.041, respectivamente), estén más relacionadas con el tipo de complicación que con características de las propias moléculas en sí.

### 5.1. LÍNEAS FUTURAS (3)

El mecanismo por el que los anti-TNF puedan, en ocasiones, desarrollar procesos autoinmunes es aún desconocido pero se postula que pueda ser debido a la dualidad funcional del TNF- $\alpha$ . El efecto proinflamatorio del TNF- $\alpha$  se le atribuye al TNFR1 y el homeostático y regulador de la respuesta inmune al TNFR2. Las actuales terapias anti-TNF bloquean ambos receptores indiscriminadamente.

En el supuesto caso de que la hipótesis de la dualidad funcional fuera cierta y con el objetivo de evitar el desarrollo de las complicaciones autoinmunes, las nuevas terapias podrían ir encaminadas a bloquear selectivamente el TNFR1, para así actuar únicamente contra el exceso de inflamación, manteniendo el efecto homeostático, que es beneficioso. Esto podría disminuir algunos efectos deletéreos.

Hasta el momento actual, se han ideado dos vías de bloqueo selectivo del TNFR1, ambas testadas en animales y habiendo resultado favorecedores.

La primera consiste en bloquear exclusivamente el sTNF- $\alpha$  mediante la síntesis de un sTNF- $\alpha$  mutado que, al unirse con el verdadero sTNF- $\alpha$ , inhiba la unión con su receptor. Al poder ser el sTNF- $\alpha$  unido únicamente al TNFR1, la función del TNFR2 no se ve modificada. La otra opción trata de conseguir el bloqueo del TNFR1 directamente mediante un antagonista de receptor o anticuerpo anti-TNFR1.

Otra solución podría ofrecerse a la inversa, potenciando el efecto de TNFR2 mediante agonistas, opción también testada en ensayos. Así se reforzaría la homeostasis y el efecto regulador de la respuesta inmune mediante la destrucción de linfocitos T autoreactivos y estabilizando los T reguladores.

Todos estos estudios están testados en animales y apoyando la hipótesis de que las complicaciones son debidas a la potenciación del efecto proinflamatorio con respecto al homeostático, mecanismo que no se considera aún causa directa. Por ello, puede que este ámbito sea otra futura línea de investigación, tanto para el descubrimiento causal como para ampliar el ámbito de la terapéutica desarrollada en animales a la raza humana.

## 5.2. LIMITACIONES

Es un estudio descriptivo retrospectivo que tiene como objetivo ofrecer datos clínicos asociados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes mediadas por tratamientos biológicos. Este estudio no fue diseñado para identificar factores favorecedores ni relaciones para el desarrollo de dichas enfermedades. Además es una serie constituida por un bajo número de casos, por lo que los resultados podrían no ser representativos. Por ello, sería adecuado diseñar futuros estudios dirigidos a valorar posibles factores favorecedores o relaciones que se hayan podido identificar en este estudio.

## 6. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta todo lo descrito en este trabajo, en relación a las enfermedades autoinmunes relacionadas con la toma de tratamientos biológicos, se puede concluir lo siguiente:

1. Las enfermedades reumáticas son el tipo de patología donde más extendido está el uso de fármacos biológicos. El infliximab es el que más se prescribe, probablemente por ser el más antiguo. Las complicaciones de tipo cutáneo son las que más frecuentemente se desarrollan.
2. Se prevé un aumento en el número de casos en un futuro, no porque la prevalencia sea alta, pues se sitúa alrededor del 1-3% (1), sino porque el uso de biológicos se está haciendo cada vez mayor.
3. Cada vez son más los datos que apoyan que las complicaciones desarrolladas se traten un efecto adverso y que éste no sea un efecto de clase.
4. El mecanismo causal es desconocido, podrían influir varios factores en su desarrollo: genéticos, tratamientos concomitantes, estructura de la molécula, factores ambientales, etc. Deberían ser analizados en investigaciones futuras.
5. El tiempo necesario para el desarrollo de la complicación es muy variable. Seguramente influyan factores que dependan tanto del paciente (genéticos, ambientales...) como del fármaco (estructura química, modo de administración, dosis, mecanismo de acción...). Deberían ser analizados en investigaciones futuras.

6. Podrían plantearse estudios preterapéuticos más exhaustivos, así como genéticos o autoinmunes, para identificar pacientes potenciales a desarrollar o no desarrollar efectos adversos. Se podrían programar también controles periódicos una vez instaurado el tratamiento, con el fin de descartar complicaciones.
7. La literatura revisada analiza las complicaciones desarrolladas durante el tiempo que se está bajo tratamiento. Podría estudiarse si también existe riesgo de padecerlas una vez finalizado el tratamiento y, en caso afirmativo, como de extenso es ese tiempo.
8. No hay consenso acerca de la medida a tomar ante la complicación; depende de la severidad de las lesiones y la enfermedad de base. La mayoría de las complicaciones se resuelven con el tiempo.
9. No existen criterios diagnósticos fijos de las complicaciones, por lo que podrían estar sobre o infra diagnosticándose.
10. Se deberían estudiar en humanos terapias dirigidas a bloquear únicamente TNFR1 o potenciar el efecto del TNFR2, con el fin de disminuir las complicaciones y entender el mecanismo causal de las mismas.
11. Deberían estudiarse a fondo y desarrollarse investigaciones para aclarar la causa, el mecanismo, los factores y el manejo de las enfermedades autoinmunes relacionadas con la toma de fármacos biológicos.
12. La mayoría de la literatura publicada trata sobre fármacos anti-TNF. Se han descrito también complicaciones autoinmunes con terapias biológicas dirigidas contra otras citocinas, por lo que deberían ser estudiadas. Los mecanismos por los que son provocadas son también desconocidos.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marin JI. Efectos secundarios paradójicos de los fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$ . Enfermedad inflamatoria intestinal al día[Internet]. 2012 [citado 2018 Mar 1];11(2):95-104. Disponible en: <http://docplayer.es/5195979-Efectos-secundarios-paradojicos-de-los-farmacos-biologicos-anti-tnf-a.html>
2. Trull IB, Fernández CC, Cid AR, Catalá CJ4. Psoriasis paradójica ante el uso de la terapia biológica: revisión sistemática de la literatura. Rev Sociedad Val.Reuma. 2016;4:9–14.

3. Tseng WY, Huang YS, Lin HH, Luo SF, McCann F, McNamee K, et al. TNFR signalling and its clinical implications. *Cytokine* [Internet]. 2018 [citado 2018 Feb 18];101:19–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.027>
4. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2014 [citado 2018 Feb 18];25(4):453–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.016>
5. Perez-Alvarez R, Pérez-De-Lis M, Ramos-Casals M. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):56–64.
6. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(7):517–24.
7. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, Chaparro M, Marín-Jiménez I, García-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: A report of 21 cases. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(5):518–23.
8. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):209–15.
9. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: A single academic center case series. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:480-488.

## ANEXO. DOCUMENTO CEIC

Documento 1. Copia del documento de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa para la realización del presente trabajo.



**Donostia Ospitalea**  
Hospital Donostia

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Joaquín Belzunegui como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Nerea Alkorta Lorenzo, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2017/2018 y titulado:

***“Enfermedades autoinmunes causadas por fármacos biológicos”***

### **Y Resuelve:**

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 20 de Febrero de 2018

Firmado:

Fdo.: Jose Ignacio Emparanza



