

Psoriasis paradójica ante el uso de la terapia biológica. Revisión sistemática de la literatura

BALAGUER TRULL I, CAMPOS FERNÁNDEZ C, RUEDA CID A, CALVO CATALÁ J
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Consorci Hospital General Universitari de València - Avenida Tres Cruces, 2 - 46014 València
✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

Paradójicamente se han descrito casos de psoriasis inducida por fármacos utilizados para su tratamiento. Los fármacos biológicos muestran su indicación ante enfermedades inflamatorias crónicas de origen autoinmune, entre ellas la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica. La mayoría de estas reacciones “paradójicas”, han sido descritas con los fármacos anti-TNF, más

comúnmente con los tres fármacos clásicos, Infliximab, Etanercept y Adalimumab, seguramente por su mayor prescripción. Clínica e histológicamente las lesiones de psoriasis paradójica son indistinguibles de las de la psoriasis idiopática, lo que hace necesario descartar cualquier factor externo que pueda desencadenar esta patología y establecer una relación de causalidad entre su aparición y el uso de los fármacos.

Palabras clave: Psoriasis paradójica, terapia biológica, fármacos anti-TNF, enfermedad inflamatoria crónica, efectos adversos, reacciones psoriasiformes.

INTRODUCCIÓN

A finales de la década de los 90, los avances en biología molecular permitieron diseñar tratamientos dirigidos específicamente contra componentes de la cadena inflamatoria, dando lugar a la aparición de la terapia biológica. Estos fármacos que actúan bloqueando moléculas específicas del sistema inmunológico, consiguen controlar los procesos inflamatorios y modificar la historia natural de la enfermedad.

La terapia biológica representa un avance importante en el tratamiento de las patologías inflamatorias crónicas sistémicas en las que las alteraciones del sistema inmunológico forman parte de los mecanismos de la enfermedad, abarcando procesos de diversa etiología como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide (AR) o la psoriasis (Ps), y siendo de esta forma un tratamiento útil en diferentes disciplinas médicas.

La creación de los fármacos biológicos lleva implícito un conocimiento intrínseco de los mecanismos patológicos de las diferentes enfermedades para las que son útiles, ya que el diseño de estos fármacos es específico para interferir, bloquear o anular algún proceso del mecanismo patogénico de la enfermedad¹, ofreciendo una exclusividad terapéutica y un aumento de la eficacia clínica.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define los tratamientos biológicos como los productos elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Se excluyen de esta definición, a modo de excepción, metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular².

El uso de los fármacos biológicos, al igual que cualquier fármaco, conlleva la aparición de una serie de reacciones adversas de mayor o menor envergadura, y que en algunos casos requieren el cambio del fármaco biológico por otro con distinto mecanismo de acción o la suspensión de la terapia biológica para poder solucionarse. Algunas de estas reacciones adversas se manifiestan como enfermedades inmuno mediadas y se describen como reacciones adversas paradójicas, ya que la terapia biológica resulta eficaz en base a su mecanismo de acción y se emplea habitualmente para su tratamiento.

Los procesos autoinmunes desarrollados tras el uso de la terapia biológica fueron descritos por primera vez con el Infliximab en pacientes con AR, y desde entonces el número y la variedad de enfermedades autoinmunes desencadenadas por los antagonistas del factor de necrosis tumoral ha ido en aumento de forma paralela con el uso de estos fármacos³.

Existe un amplio abanico de enfermedades autoinmunes que aparecen como complicaciones de la terapia biológica, pudiendo ser sistémicas o afectar a un órgano en concreto. Además, estas complicaciones pueden aparecer por primera vez en un paciente sin antecedentes o como exacerbación de la enfermedad de base para la que está recibiendo el tratamiento u otra enfermedad ante la cual el tratamiento también sea beneficioso.

Entre las reacciones adversas paradójicas más frecuentes asociadas a la terapia biológica destacan las erupciones psoriasiformes, el síndrome lupus-like (lupus eritematoso inducido por fármacos), la vasculitis, cuadros de sarcoidosis con afectación pulmonar y cutánea, el síndrome antifosfolípido, las enfermedades oculares inflamatorias (destacan los casos de uveítis) e incluso exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal³.

OBJETIVO

Entre las reacciones paradójicas descritas, destacan claramente las manifestaciones cutáneas, y entre ellas, la psoriasis y la aparición de lesiones psoriasiformes, además de ser la primera reacción paradójica descrita con el uso de estas terapias.

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso tras la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Psoriasis paradójica

Aunque el desarrollo de psoriasis se ha descrito tras el uso de diferentes fármacos (antimaláricos o betabloqueantes), en el caso de los anti-TNF lo que resulta paradójico es que las lesiones psoriasiformes aparecen con un fármaco indicado para su tratamiento y en el transcurso de enfermedades como la Ps, la AR, la enfermedad de Crohn (EC) y la espondiloartritis (SpA).

La aparición de estas lesiones puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, desde días hasta años después

de su inicio, aunque el tiempo medio de latencia es de 10 meses tras la terapia biológica⁴. No se han hallado diferencias en cuanto a edad o sexo de los pacientes, ni tampoco se han descrito factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de estas lesiones, aunque si se ha demostrado que aquellos pacientes con antecedentes familiares de psoriasis son más susceptibles a padecerlas.

Aunque la fisiopatología de esta reacción no se conoce de manera exacta, se han descrito varias hipótesis que intentan esclarecer el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis paradójica.

Una de las hipótesis más ampliamente aceptadas proviene de la relación entre TNF- α e interferón tipo 1 α (INF- α), el cuál juega un papel importante en la patogénesis de la psoriasis a través de su síntesis por las células dendríticas dérmicas. En condiciones normales el TNF- α inhibe la maduración y la función de estas células, que son la principal fuente de INF- α , pero tras el tratamiento con fármacos anti-TNF es posible que se produzca un desequilibrio del balance de citocinas, induciendo localmente una producción de INF- α que, en ciertos pacientes, puede ser el causante de desencadenar un brote de psoriasis. En base a esta teoría, se ha demostrado un incremento de la expresión de INF- α en las lesiones cutáneas de estos pacientes en comparación con pacientes afectados de psoriasis idiopática⁵.

Por otra parte, otros autores han observado en estos pacientes un incremento del número de células T periféricas, sobre todo en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF, y se cree que este aumento de linfocitos T periféricos es secundario a una disminución del tráfico de estas células a áreas previamente inflamadas, como las articulaciones. Sin embargo, esta teoría se ha de confirmar con más estudios y en otras enfermedades diferentes a la AR⁴.

En el caso de las lesiones de psoriasis pustular palmoplantar, se ha detectado una menor actividad de TNF- α a nivel de las glándulas sudoríparas palmares de estos pacientes⁶. Por otra parte, también

se han descrito diferentes casos de psoriasis pustular palmoplantar y empeoramiento de lesiones basales de psoriasis inducidas por otros fármacos biológicos no anti-TNF, lo que sugiere que en la patogénesis de la psoriasis, es posible que existan diferencias en los niveles de otras citocinas reguladoras y no se deba solamente a un bloqueo del TNF⁴.

Finalmente algunos autores apoyan la teoría de que debe existir una predisposición genética, puesto que la mayoría de los pacientes tratados con terapia anti-TNF- α debido a diferentes enfermedades inflamatorias, no desarrollan psoriasis. También se postula la influencia de algún factor ambiental en la presencia de estas reacciones, puesto que la latencia entre el inicio del tratamiento y la presencia de las lesiones es muy variable, pudiendo ir desde días a años⁷.

Debido a esta variabilidad, resulta difícil establecer una relación causal en algunos casos, por lo que es importante descartar cualquier otro factor que pueda desencadenar la aparición de estas reacciones, como una infección, traumatismos, situaciones de estrés o nuevos fármacos.

En cuanto a la clínica de este tipo de lesiones, morfológica e histológicamente son idénticas a las típicas lesiones de psoriasis, aunque el patrón más frecuente y característico de erupción psoriasiforme asociado al tratamiento con anti-TNF es la erupción pustular localizada de forma simétrica en las palmas de las manos y las plantas de los pies (figuras 1 y 2). Se caracteriza por el desarrollo de pequeñas ampollas, de contenido estéril, dolorosas, que cursan con sensación de quemazón y picor, se asocian a eritema e hiperqueratosis y suelen acompañarse de lesiones psoriasiformes en otras partes del cuerpo⁸⁻¹⁰.

Respecto a la aparición de este tipo de lesiones, se han descrito dos maneras diferentes de presentación de la psoriasis paradójica:

1. Inducción de psoriasis de novo en pacientes que no han presentado anteriormente esta enfermedad y que reciben el tratamiento por alguna enfermedad inflamatoria autoinmune.

2. Exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF- α , en la cual, su distribución morfológica puede presentarse distinta a la que había tenido cuando se diagnosticó la enfermedad antes del tratamiento.

El tratamiento de este tipo de lesiones siempre debe llevarse a cabo de forma individualizada y teniendo en cuenta una serie de aspectos que van a determinar las pautas a seguir, como la extensión y la gravedad de la afectación cutánea, la eficacia del fármaco anti-TNF para el tratamiento de la patología de base y la posibilidad de alternativas terapéuticas razonables (tabla 1).

Ante la aparición de lesiones de este tipo, la actuación más lógica sería retirar el fármaco causante de esta reacción adversa, sin embargo, a diferencia de otros fármacos que producen psoriasis, la retirada de los fármacos anti-TNF puede provocar una exacerbación de la enfermedad para la que han sido prescritos, que puede ser más grave que la propia reacción cutánea.

Además de la suspensión del fármaco, el cambio por otro anti-TNF con distinto mecanismo de acción, también es considerada una alternativa terapéutica aceptable ante la aparición de la psoriasis paradójica como reacción adversa. Pero sin ninguna duda, la opción más apropiada es llevar a cabo un tratamiento oportuno de las lesiones cutáneas que permita mantener la terapia biológica para el control de la enfermedad inflamatoria de base⁴.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso tras la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente. Para ello, se ha llevado a cabo un análisis de los trabajos realizados previamente que versan sobre este tipo de reacción realizando una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, SciELO y a través del buscador académico de Google (Google Scholar).

FIGURA 1

PLACAS ERITEMATODESCAMATIVAS CON PÚSTULAS EN SU INTERIOR QUE SE DESARROLLARON EN LAS PALMAS DE UNA PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB POR UNA ARTRITIS REUMATOIDE⁷

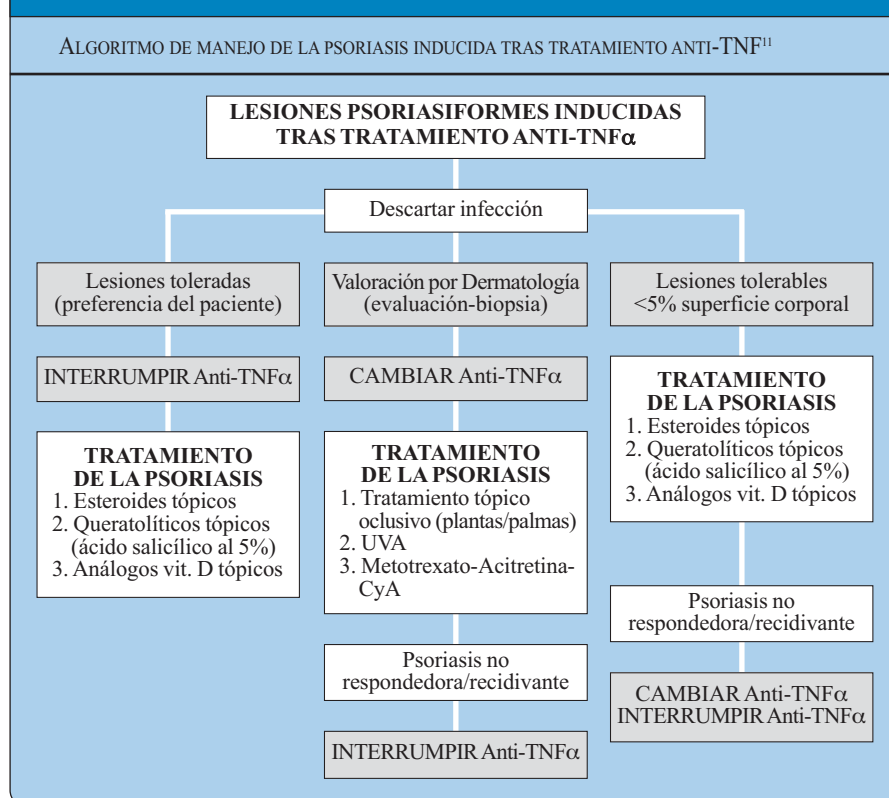


FIGURA 2

PUSTULOSIS PLANTAR CON AFECCIÓN UNGUEAL EN PACIENTE CON EC FISTULIZANTE TRAS INICIO DE TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB⁴



TABLA 1



El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda de los artículos ha sido de 10 años, seleccionándose únicamente los estudios escritos en inglés y en lengua castellana, y aquellos en los que se describe la psoriasis exclusivamente como un efecto adverso ante el uso de los fármacos biológicos.

La ecuación de búsqueda a seguir fue la utilizada por las combinaciones de las siguientes palabras clave basadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS):

- “Biological drugs” OR “antiTNF agents” OR “infliximab” OR “etanercept” OR “adalimumab”.
- “Paradoxical psoriasis” OR “psoriasis” OR “pustular” OR “palmoplantar”.
- “Paradoxical” OR “adverse event”.

Y, los resultados obtenidos tras una primera búsqueda con el operador booleano OR, se combinaron posteriormente mediante el uso del operador AND, dando lugar a la búsqueda final.

- En una primera búsqueda fueron identificados un total de 205 artículos mediante la combinación de los términos de búsqueda previamente descritos.

- Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos y, tras la lectura de los títulos, se acotó la búsqueda a 62 artículos.
- Finalmente, tras una lectura más exhaustiva del contenido de los resúmenes y, después de analizar la calidad de los artículos, se obtuvieron un total de 37 publicaciones, que son las que definitivamente fueron consideradas relevantes y han sido analizadas a texto completo para la redacción de este trabajo.

Los artículos seleccionados adoptaron los principios de la estrategia PICO a la hora de ser analizados, del mismo modo que se llevo a cabo un análisis de su calidad científica mediante los criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹², que evalúan la calidad de la evidencia y los grados de recomendación. Debido a la evidencia científica que se extrapola de los estudios utilizados, y clasificados con unos niveles de 2++ y 3, se llega a la conclusión de que a esta revisión sistemática de la literatura se le otorga un grado de recomendación C, que se traduce en una

recomendación moderada-buena para el uso de este trabajo.

Se analizan un total de 37 publicaciones, de las cuales 4 son revisiones sistemáticas de la literatura, y las 33 restantes abarcan desde series de casos, cartas al editor y estudios retrospectivos, englobando un total de 213 casos.

En todos ellos se describen casos de psoriasis paradójica presentada tras el uso de la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente, que precisan adoptar una medida terapéutica para intentar solucionarla. De todos estos casos, se estudian los aspectos clínicos considerados más relevantes y que abarcan las características de los pacientes, de la enfermedad de base que padecen, del tratamiento que reciben y de la psoriasis paradójica que acontece tras el uso de los fármacos biológicos.

A continuación se detallan los resultados obtenidos en base al estudio de todos los casos analizados:

- **Aspectos demográficos:** el perfil de paciente que presenta este tipo de reacción es el de una mujer de mediana edad con EII y a la que se le aplica la terapia biológica. Hay una clara prevalencia del sexo femenino frente al masculino (68,2% frente a 31,8%), y la edad media se sitúa en los 35,5 años, habiéndose descritos casos de sujetos que su edad comprende desde los 7⁴² hasta los 78 años⁵.
- **Enfermedad de base:** la enfermedad de mayor prevalencia con 118 casos del total de los 213 examinados, es la EC^{10,16,17,20-22,24,25,27-30,38-44} (55,4%). A continuación, se distingue la AR en 44 pacientes^{10,13,14,23,26,31-33,35,36,44} (20,7%). Posteriormente y de manera correlativa aparece la psoriasis y la Artritis Psoriásica (Aps) en un conjunto de 20 pacientes^{13,10,18,36,37,41} (9,4%). Finalmente, se detallan 16 y 3 casos de Colitis Ulcerosa (CU)^{15,24,30,40,42,43} y EA^{33,34} respectivamente (7,5 y 1,4%) (tabla 2).

Por último, se hace referencia a 12 pacientes con otras patologías diferentes a las descritas anteriormente y que comprenden casos de Hidraadenitis Supura-

tiva¹⁹, Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)^{10,13,42}, Enfermedad de Behçet^{10,33} y síndrome de SAPHO (Sinovitis Acné Pustulosis Hiperostosis Osteítis)¹⁰ y que suponen el 5,6% restante.

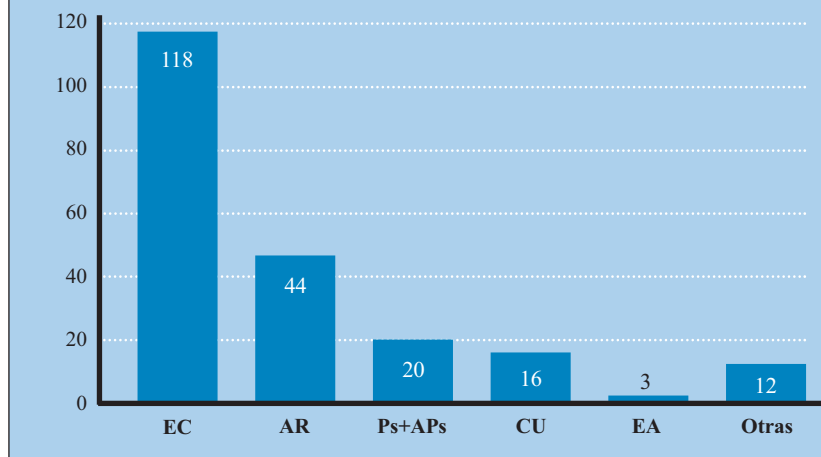
- **Fármacos biológicos:** hay tres fármacos que destacan sobre todos los demás en el momento de desencadenar lesiones psoriasiformes y que se utilizan en 205 casos. Estos fármacos son Infliximab^{10,13,15-17,19,24,25,27-30,33,34,36,38-43,44}, Adalimumab^{10,13,20-23,27-30,32,33,35-37,40,42,43} y Etanercept^{10,13,18,23,26,31,33,44} (62,9, 23,1 y 10,3% respectivamente), y esto es debido a que son los primeros fármacos en aparecer y los más utilizados.

También se han descrito casos con el uso de Certolizumab⁴⁰, Abatacept²³ y Rituximab¹⁴, pero con una incidencia muy poco significativa.

- **Manifestaciones clínicas:** los patrones más característicos son los pertenecientes a la psoriasis en placas^{10,13-15,20-22,24,25,27,29-33,36,38-40,42,43} y la psoriasis pustular palmoplantar^{10,13,16,17,23,24,26,30,36,40-41,43,44} (47,9 y 36,6%). A continuación, se describe la psoriasis en cuero cabelludo^{10,30} en 10 de los pacientes y, la psoriasis en gotas^{23,25,30} en 6 de ellos. Finalmente, la psoriasis invertida o flexular^{10,19,28,30} y la pustular generalizada^{10,18,30} se da en un 2,3 y 1,4% de los casos analizados. Del mismo modo también se describen 9 pacientes en los que se presentan más de una forma clínica de psoriasis al mismo tiempo^{13,33-37}.
- **Afectación ungueal:** en un 98,1% de los pacientes no se describen manifestaciones en la uña, habiendo sólo 4 pacientes con daño ungueal^{32,33}.
- **Antecedentes de psoriasis:** en un 77,9% de los pacientes no existen antecedentes de psoriasis, y en los 47 casos de pacientes en los que sí que se observan antecedentes, 23 de ellos hacen referencia a antecedentes familiares^{10,13,15,23,25,28,39,40,42}, y los 24 restantes presentan una historia previa de psoriasis^{10,13,18,36,37,41,43}.
- **Aparición de la psoriasis:** la mayoría de las lesiones aparecen de novo (88,7%), y sólo en 24 pacientes se han descrito lesiones que hayan apa-

FIGURA 2

ENFERMEDADES DE BASE EN LAS QUE SE DESARROLLA LA PSORIASIS PARADÓJICA



recido como una exacerbación de lesiones anteriores^{10,13,18,36,37,41,43}.

- **Tiempo de latencia:** el tiempo medio de aparición de las lesiones es de 16,34 meses, habiéndose descrito casos que oscilan desde las 7 semanas¹⁴ hasta los 62 meses¹³.
- **Manejo terapéutico:** la opción más relevante para solucionar este efecto adverso es el mantenimiento de la terapia biológica junto con tratamientos tópicos o fototerapia para combatir las lesiones de psoriasis en un total de 123 pacientes. Por el contrario, también hay casos en los que se opta por suspender el fármaco biológico^{10,13,16,21-23,25,29,30,34,36,40-43} (32,9%). Otra alternativa terapéutica es el cambio de fármaco, bien sea por otro anti-TNF^{10,13,20,28,31,33,34,38,40,42}, o por otro fármaco biológico con distinto mecanismo de acción^{18,27,37}, esta opción se utiliza en 17 y 3 pacientes respectivamente (tabla 3).

En nuestro Servicio, hemos constatado cuatro casos de psoriasis paradójica. En tres de ellos, mantuvimos el mismo anti-TNF y en el cuarto, cambiamos de fármaco anti-TNF. Los cuatro se resolvieron completamente.

- **Resolución de la psoriasis:** en 141 pacientes la remisión de las lesiones es completa (66,2%), en 54 de ellos se observa una remisión parcial (25,3%), y sólo en un paciente no se advierte ninguna mejoría⁴² por lo que fue necesario suspender la terapia biológica.

En cuanto a las 4 revisiones encontradas sobre este tema, el análisis de los datos que reflejan es idéntico a los extraídos del estudio de los 213 casos anteriores.

CONCLUSIONES

La psoriasis paradójica es una reacción adversa que aparece tras el uso de fármacos que han demostrado ser eficaces en esta misma patología, los fármacos biológicos. Aunque no es un hecho muy prevalente, es importante tenerlo en cuenta y considerarlo ante el inicio de cualquier terapia biológica.

Sus características tanto clínicas como histológicas son idénticas a las de la psoriasis idiopática, lo que hace necesario descartar cualquier fuente de infección, factor emocional o traumatismo que pueda desencadenarla, y asegurarse de que se trata de una reacción adversa ante el uso de estos fármacos, puesto que tras la realización de esta revisión sistemática se ha demostrado que se establece una clara relación de causalidad entre la aparición de las lesiones y el uso de los fármacos.

Respecto al tratamiento, se aconseja el mantenimiento de la terapia biológica junto con tratamientos tópicos o fototerapia para combatir las lesiones de psoriasis. Algunos autores han optado por suspender el fármaco biológico o el cambio de fármaco: otro anti-TNF o cambio de diana terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sánchez-Carazo JL. Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:89-90.
- 2.- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010; 6(1):23-36.
- 3.- Ramos-Casals M, Pérez R, Díaz C, Cuadrado MJ, Khamastha MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: A double-edged sword? *Autoimmunity Reviews.* 2010;9:188-93.
- 4.- Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Reumatol Clin.* 2013;9(1):53-61.
- 5.- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223-31.
- 6.- Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, et al. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumor necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol.* 2005;153:1243-44.
- 7.- Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. *Manejo clínico.* *Actas Dermosifiliogr.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.05.007>.
- 8.- Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. Efectos adversos observados durante la terapia biológica en la psoriasis. Resultados de una encuesta al Grupo Español de Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:156-63.
- 9.- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.
- 10.- Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2011 [Epub ahead of print].
- 11.- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59:996-1001.
- 12.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50, a guideline developer's handbook, revisited edition 2008. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf> Visitado el 24 de mayo de 2015.
- 13.- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223-31.
- 14.- Feced CM, Ivorra J, Alegre JJ, Roman JA. Development of psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis after rituximab. *Med Clin.* 2014;142(1):40-42.
- 15.- García M, González Ruiz E, Tolín M, Sánchez C. Infliximab-induced psoriasis in an adolescent with ulcerative colitis. *An Pediatr.* 2014; 80(1):e18-e19.
- 16.- González MA, Blanco R, Yáñez S, Fernández H. Psoriasis inducida por Infliximab: un hecho paradójico. *Med Clin.* 2006;127(8):316.
- 17.- Monteagudo B, Cabanillas M, Ortiz M, Gallego JC. Infliximab-induced pustular psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(3):175-76.
- 18.- Guinovart RM, Ferrándiz C, Bielsa I, Carracosa JM. Episode of pustular psoriasis after a tuberculin test in a patient with plaque psoriasis on treatment with Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:828-30.
- 19.- Nuño-González A, Dehesa L, Ricotti C, Kerdel F. Flexural or inverse psoriasis in a patient with hidradenitis suppurativa receiving treatment with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:936-37.
- 20.- Korkmaz U, Duman AE, Dindar G et al. Adalimumab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(2):135-36.
- 21.- Al-Mutairi A, Elkashlan M, Al-Fayed HM, Swayed M. TNF- α inhibitor (Adalimumab) induced psoriasis: a case report. *Australasian Journal of Dermatology.* 2012;53:157-60.
- 22.- Shabrawi-Caelen LE, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF- α blockers. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):182-83.
- 23.- González-Lucero L, Spindler W, Barbaglia AL, et al. Prevalencia de psoriasis secundaria a agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología.* 2010;3:10-15.
- 24.- Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *JPGN.* 2011;52(2):230-32.
- 25.- Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *JPGN.* 2013;56(5):512-18.
- 26.- Santos-Juanes J, Galache C. Psoriasiform skin reactions during treatment with Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(Supl. 1):106-10.
- 27.- Sansó A, Rocamora V, Sapiña A, Royo V, Bosque MJ. Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF-induced psoriasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(8):546-50.
- 28.- Ávila A, García L, Solar A, García J. Flexural psoriasis induced by infliximab and Adalimumab in a patient with Crohn's disease. *An Pediatr.* 2009;70(3):278-81.
- 29.- Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and Adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis.* 2011;5(2):157-61.
- 30.- Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(5):518-23.
- 31.- Sari I, Akar S, Birlík M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006; 33(7):1411-14.
- 32.- Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Leontsini M, Zamboulis C. Anti-TNF-induced psoriasis: Case report of an unusual adverse event. *International Journal of Dermatology.* 2006; 45:982-83.
- 33.- Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis Induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Paradoxical Adverse Reaction. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(8):2513-18.
- 34.- Faillace C, Vieira G, Santos R, Freire J. Severe infliximab-induced psoriasis treated with Adalimumab switching. *International Journal of Dermatology.* 2013; 52:234-38.
- 35.- Werner GR, Souza F, Alves I, Magalhaes SC, Ribeiro G, Fontes A. Resolution of Adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatol Int.* 2012; 32:1313-16.
- 36.- Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, Espinoza LR. Biologic Therapy (TNF-Antagonists)-Induced Psoriasis: A Cytokine Imbalance Between TNF- α and IFN- α ? *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2008;146:353-56.
- 37.- Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab Treatment of TNF Antagonist-Induced Paradoxical Psoriasis Flare in a Patient with Psoriatic Arthritis: Case Report and Review. *Dermatology* 2012; 225:14-17.
- 38.- Sharma N, Lindsay J. Anti-TNF-alpha-induced psoriasis: an unusual paradox. *Case Rep Gastroenterol.* 2009; 3:404-7.
- 39.- Bukhari I, Alzoubi N, Al-Quorain AA. Infliximab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences.* 2015;3(1):81-83.
- 40.- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1318-27.
- 41.- Park BC, Lim HJ, Kim BS, Lee WJ, Kim DW, Lee SJ. Repeated Paradoxical Aggravation of Preexisting Psoriasis during Infliximab Treatment for Crohn's Disease. *Ann Dermatol.* 2009;211:60-62.
- 42.- Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. Five Cases of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Psoriasis Presenting with Severe Scalp Involvement in Children. *Pediatric Dermatology.* 2012; 29(4):454-59.
- 43.- Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-a induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921-27.
- 44.- Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *The Journal of Rheumatology.* 2007;34(2):380-85.