

PSORIASIS PARADÓJICA COMO EFECTO ADVERSO POR EL USO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA. REVISIÓN DE LA LITERATURA

PARADOXICAL PSORIASIS AS ADVERSE EFFECT ON THE USE OF BIOLOGICAL THERAPY. LITERATURE REVIEW

Autores: Isabel Balaguer Trull⁽¹⁾, Javier Calvo Catalá⁽²⁾

(1) Enfermera. Máster Oficial en Deterioro de la Integridad Cutánea, Úlceras y Heridas. Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia.

(2) Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

Contacto: isabt_86@hotmail.com

Fecha de recepción: 28/09/2016
Fecha de aceptación: 03/04/2017

RESUMEN

Objetivo: Conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso, tras la terapia biológica, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente.

Metodología: estudio de revisión bibliográfica a través de documentos primarios y secundarios relacionados con el objetivo de estudio. Selección de artículos por criterios de inclusión y análisis de la calidad según la escala SIGN.

Resultados: De un total 205 artículos se seleccionaron 37 publicaciones, de las cuales 4 fueron revisiones sistemáticas y 33 documentos sobre casos clínicos, cartas al editor y estudios retrospectivos. La prevalencia de psoriasis paradójica se dio más en mujeres (68,2%), con una media de edad de 35,5 años; mayor afectación en pacientes con Enfermedad de Crohn (55,4%), siendo el fármaco Infliximab (62,9%) el más relacionado con el evento adverso estudiado. La remisión completa de las lesiones solo fue posible en el 66,2% de los casos.

Conclusiones: La psoriasis paradójica es una reacción adversa no muy prevalente, aunque es importante tenerla en cuenta ante el inicio de cualquier terapia biológica con fármacos anti-TNF. La opción más común de abordaje es la de continuar con el tratamiento, siempre que las lesiones no sean graves ni comprometan la salud del paciente, junto con tratamientos tópicos para hacer frente a la psoriasis. Para casos más com-

plejos sería recomendable cambiar el fármaco usado en la terapia biológica.

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

ABSTRACT

Objective: Know the available evidence about paradoxical psoriasis as an adverse effect of biological therapy in patients with immunologically mediated chronic inflammatory diseases.

Methodology: Study of bibliographic review through primary and secondary documents related to the study objective. Selection of articles by inclusion criteria and quality analysis according to the SIGN scale.

Results: Of a total of 205 articles, 37 publications were selected, of which 4 were systematic reviews and 33 documents on clinical cases, letters to the editor and retrospective studies. The prevalence of paradoxical psoriasis occurred more in women (68.2%), with an average age of 35.5 years; (55.4%), with the drug Infliximab (62.9%) being the most related to the adverse event studied. Complete remission of the lesions was only possible in 66.2% of the cases.

Conclusions: Paradoxical psoriasis is an adverse reaction not very prevalent, although it is important to take it into account when any biological therapy with anti-TNF drugs is initiated. The most

common approach is to continue treatment, as long as the lesions are not serious or compromise the patient's health, along with topical treatments to deal with psoriasis. For more complex cases it would be advisable to change the drug used in biological therapy.

Key words: paradoxical psoriasis, biological therapy, anti-TNF drugs, chronic inflammatory disease, adverse effects, psoriasiform reactions.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario consiste en una serie de diversas células immuno-competentes y mediadores inflamatorios que coexisten en complejos entramados. Estos componentes interactúan a través de cascadas y circuitos de retroalimentación, promoviendo el mantenimiento fisiológico de la inflamación y la immuno-vigilancia. Existen ciertas enfermedades autoinmunes, en las que un auto-antígeno puede alterar este delicado equilibrio, provocando una desregularización de la immunidad, una inflamación persistente, y por consiguiente secuelas patológicas⁽¹⁾.

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 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 diversas etiologías 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 enfermedad⁽²⁾, ofreciendo una exclusividad terapéutica y un aumento de la eficacia clínica^(Figura 1).

Biológico	Mecanismo de acción
Abatacept	Inhibición de la activación de Linfocitos T
Rituximab	Inhibición de CD20
Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Inhibición de factor de necrosis tumoral (TNF)
Anakinra	Inhibición de la interleucina 1 (IL-1)
Tocilizumab	Inhibición de la interleucina 6(IL-6)

Figura 1. Fármacos biológicos más comunes y su mecanismo de acción⁽³⁾.

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 molecular⁽⁴⁾.

Al igual que con cualquier otro fármaco, las reacciones adversas de los fármacos biológicos son un punto a tener en cuenta. En estos pacientes encontramos un compromiso de su sistema inmunológico junto con la presencia de comorbilidades muy propias de estas patologías, si a ello le sumamos el uso de los fármacos biológicos, cuyo mecanismo de acción recae en la inhibición de ciertos componentes del sistema inmune, nos encontramos ante un paciente mucho más susceptible a contraer un proceso infeccioso, efecto secundario más común y relevante de estos tratamientos.

Sin embargo, no sólo las infecciones aparecen a consecuencia de estos fármacos, siendo las reacciones adversas paradójicas procesos muy comunes y que crean gran controversia. Se trata de patologías autoinmunes que aparecen como consecuencia del uso de los fármacos biológicos y que son consideradas paradójicas puesto que estos fármacos han demostrado ser eficaces para su tratamiento en base a su mecanismo de acción.

Los procesos autoinmunes desarrollados tras el uso de la terapia biológica aparecieron por primera vez con el uso del Infliximab en pacientes

con AR, sin embargo, han ido aumentando en el tiempo a medida que el uso de estos fármacos ha ido ganando relevancia. Estas reacciones abarcan procesos desde erupciones psoriasiformes, brotes de uveítis o exacerbaciones de EII hasta reacciones vasculíticas o el síndrome lupus-like (lupus eritematoso inducido por fármacos)⁽⁵⁾, destacando claramente las afecciones con manifestaciones cutáneas.

La psoriasis paradójica es la reacción más frecuente y fue la primera en manifestarse con el uso de estas terapias. Básicamente, se trata de la aparición de lesiones psoriasiformes en pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos biológicos para alguna enfermedad inflamatoria autoinmune o, en su caso, la reagudización de este tipo de lesiones en pacientes que reciben la terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis, ya que ésta también es considerada una enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente.

Clínicamente las lesiones psoriasiformes son morfológicamente iguales a las lesiones de la psoriasis, y aunque la fisiopatología de esta reacción no se conoce de forma exacta, si se han descrito algunas hipótesis que explican el desarrollo de la psoriasis paradójica. La relación entre el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el interferón tipo 1 α (INF- α)⁽⁶⁾, el incremento del número de células T periféricas⁽⁷⁾, la disminución de la actividad del TNF- α a nivel de las glándulas sudoríparas palmares de estos pacientes⁽⁸⁾ o la predisposición genética⁽⁹⁾, son algunas de las teorías que intentan demostrar la aparición de la psoriasis paradójica. Debido a esta variabilidad, resulta difícil establecer una relación causal entre la terapia biológica y la psoriasis paradójica en algunos casos, por lo que es importante descartar cualquier otro factor que pudiera desencadenar la aparición de estas lesiones, como un proceso infeccioso, un traumatismo, situaciones de estrés o nuevos fármacos.

El objetivo de este artículo de revisión de la literatura fue conocer la evidencia disponible acerca de la psoriasis paradójica como efecto adverso, tras la terapia biológica, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo un estudio de revisión bibliográfica en las bases de datos Medline/Pubmed,

SciELO y del metabuscador Google académico (Google Scholar), acerca de los trabajos que versan sobre la psoriasis paradójica como efecto adverso tras la terapia biológica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente.

El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda de los artículos ha sido de 10 años, desde el 2005 al 2015, seleccionándose únicamente los estudios escritos en inglés y en lengua castellana, y los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido fueron:

- Criterios de inclusión: artículos que hagan referencia a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas de origen autoinmune tratados con fármacos biológicos, y en los que se describan reacciones de psoriasis paradójica como efecto adverso de esta terapia y, reflejen la estrategia a seguir para su resolución.
- Criterios de exclusión: artículos en los que se describan casos de psoriasis paradójica producidos por otro tipo de fármacos o aquellos que describan efectos adversos de la terapia biológica diferentes a las reacciones psoriasiformes.

La estrategia 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 h OR gantiTNF agents h OR ginfliximab h OR “etanercept” OR “adalimumab”
- “Paradoxical psoriasis h OR gpsoriasis h OR gpustular h OR gpalmoplar h
- “Paradoxical h OR gadverse event h

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, 4 fueron revisiones sistemáticas ya publicadas, por lo que finalmente 33 artículos son los que fueron considerados relevantes y han sido analizados a texto completo por dos revisores 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 llevó a cabo un análisis de su calidad científica mediante los criterios SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁽¹⁰⁾, 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 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.

RESULTADOS-DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 33 publicaciones, que abarcaban desde cartas al editor^(13-17, 30, 38, 40, 42), series de casos^(6, 11, 20-27, 29, 32-37, 39, 41) y estudios retrospectivos^(12, 18, 19, 28, 31), englobando un total de 213 casos, que fueron los analizados.

En todos los casos analizados (n=213), se describen reacciones 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.

Se procedió a realizar un análisis de los aspectos clínicos 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: se observó una clara prevalencia del sexo femenino frente al masculino (68,2% frente a 31,8%), y la edad media se situó en los 35,5 años, habiéndose descritos casos de sujetos que su edad comprende desde los 7 años⁽¹¹⁾ hasta los 78 años⁽⁶⁾.
- Enfermedad de base: la enfermedad de mayor prevalencia con 118 casos del total de los 213 examinados, fue la Enfermedad de Crohn (EC)⁽¹¹⁻²⁹⁾ (55,4%), seguida de la AR en 44 pacientes^(6, 12, 29-37) (20,7%). Posteriormente y de manera correlativa aparece la psoriasis y la Artritis Psoriásica (Aps) en un conjunto de 20 pacientes^(6, 12, 27, 37-39) (9,4%). También, se detallan 16 y 3 casos de Colitis Ulcerosa (CU)^(11, 18, 23, 26, 28, 40) y Espondilitis Anquilosante (EA)^(35, 41) respectivamente (7,5% y 1,4%). Por último, se hace referencia a 12 pacientes con otras patologías diferentes a las descritas anteriormente y que comprenden casos de Hidraadenitis Supurativa⁽⁴²⁾, Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)^(6, 11, 12), Enfermedad de Behçet^(12, 35) y síndrome de SAPHO (Sinovitis Acné Pustulosis Hiperostosis Osteítis)⁽¹²⁾ y que suponen el 5,6% restante.
- Fármacos biológicos: hubo tres fármacos que destacaron sobre todos los demás en el momento de desencadenar lesiones psoriasisiformes y que se utilizaban en 205 casos. Estos fármacos fueron Infliximab^(6, 11-14, 18-29, 35, 37, 40-42), Adalimumab^(6, 11, 12, 15-17, 20, 21, 23, 26, 28, 31, 34-37, 39) y Etanercept^(6, 12, 29, 31-33, 35, 38) (62,9%, 23,1% y 10,3% respectivamente), y esto fue debido a que son los primeros fármacos en aparecer y los más utilizados. También se han descrito casos con el uso de Certolizumab⁽²⁶⁾, Abatacept⁽³¹⁾ y Rituximab⁽³⁰⁾, pero con una incidencia muy poco significativa.
- Manifestaciones clínicas: (Figuras 2 y 3) los patrones más característicos fueron los pertenecientes a la psoriasis en placas^(6, 11, 12, 15-20, 22-26, 28, 30, 33-35, 37, 40) y la psoriasis pustular palmo-plantar^(6, 12-14, 18, 23, 26-29, 31, 32, 37) (47,9% y 36,6%). Le siguió la psoriasis en cuero cabelludo^(12, 23) en 10 de los pacientes, y la psoriasis en gotas^(19, 23, 31) en 6 de ellos. Posteriormente, la psoriasis invertida o flexular^(12, 21, 23, 42) y la pustular generalizada^(12, 23, 38) 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^(6, 35, 36, 37, 39, 41).
- Afectación ungueal: en un 98,1% de los pacientes no se describieron manifestaciones en la uña, habiendo sólo 4 pacientes con daño ungueal^(34, 35).



Figura 2. Placas eritematodescamativas con pústulas en su interior que se desarrollaron en las palmas de una paciente en tratamiento con Adalimuman por una AR⁽⁹⁾.



Figura 3. Pustulosis plantar con afección ungueal en paciente con EC fistulizante tras inicio de tratamiento con Adalimumab⁽⁷⁾.

- Antecedentes de psoriasis: en un 77,9% de los pacientes no existieron 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^(6, 11, 12, 19, 21, 25, 26, 31, 40), y los 24 restantes presentaban una historia previa de psoriasis^(6, 12, 27, 28, 37-39).
- Aparición de la psoriasis: la mayoría de las lesiones aparecieron de “novo” (88,7%), y sólo en 24 pacientes se han descrito lesiones que hayan aparecido como una exacerbación de lesiones anteriores^(6, 12, 27, 28, 37-39).

- Tiempo de latencia: el tiempo medio de aparición de las lesiones fue de 16,34 meses, habiéndose descrito casos que oscilan desde las 7 semanas⁽³⁰⁾ hasta los 62 meses⁽⁶⁾.
- Manejo terapéutico: la opción más relevante para solucionar este efecto adverso en un total de 123 pacientes, fue el mantenimiento de la terapia biológica junto con tratamientos tópicos o fototerapia para combatir las lesiones de psoriasis. Por el contrario, también hubo casos en los que se opta por suspender el fármaco biológico^(6, 11-13, 16, 17, 19, 22, 23, 26-28, 31, 37, 41) (32,9%). Otra alternativa terapéutica fue el cambio de fármaco, bien sea por otro anti-TNF^(6, 11, 12, 15, 21, 24, 26, 33, 35, 41), o por otro fármaco biológico con distinto mecanismo de acción^(20, 38, 39), esta opción se utilizó en 17 y 3 pacientes respectivamente^(Figura 4).



Figura 4. Manejo terapéutico en la psoriasis paradójica.

- Resolución de la psoriasis: en 141 pacientes la remisión de las lesiones fue completa (66,2%), en 54 de ellos se observó una remisión parcial (25,3%), y sólo en un paciente no se advirtió ninguna mejoría⁽¹¹⁾ por lo que fue necesario suspender la terapia biológica.

En referencia a las 4 revisiones sistemáticas^(9, 43, 44, 45) encontradas sobre el tema, los resultados que se extrapolan son idénticos a los extraídos de los estudios de los 213 casos anteriores^(Figura 5).

La principal limitación encontrada en la realización de la revisión bibliográfica ha sido que sólo incluye artículos originales publicados, por lo que podría haber un sesgo de publicación. No obstante, los resultados obtenidos son coincidentes con las demás revisiones consultadas en todos los aspectos analizados.

Referencia	Tipo de reacción	Enfermedad basal	Nº total de pacientes	Porcentaje de casos con los distintos agentes anti-TNF
Navarro R et al (2013)	Psoriasis de novo y exacerbaciones	Reumatológica y digestiva	207	Infliximab 55,1 Etanercept 27,6 Adalimumab 17,3
Denadai R et al (2013)	Psoriasis de novo	Digestiva	222	Infliximab 69,4 Adalimumab 22,5 Certolizumab 2,7 Sin especificar 5,4
Collamer A et al (2010)	Psoriasis de novo y exacerbaciones	Reumatológica, digestiva y psoriasis	207	Infliximab 59 Etanercept 19 Adalimumab 22
Wollina U et al (2008)	Psoriasis de novo y exacerbaciones	Reumatológica, digestiva y psoriasis	120	Infliximab 52,5 Etanercept 30,8 Adalimumab 21,7

TNF Factor de Necrosis Tumoral

Figura 4. Revisiones de la literatura analizadas.

CONCLUSIONES

La psoriasis paradójica es una reacción adversa que aparece con el uso de los fármacos biológicos, que a su vez han demostrado ser eficaces en base a su mecanismo de acción para el tratamiento de enfermedades como la psoriasis, por lo que resulta paradójico. Aunque no es una reacción muy prevalente, es importante tenerla en cuenta ante el inicio de cualquier terapia biológica.

Las características clínicas e histológicas son idénticas a las de la psoriasis idiopática, por lo que es necesario descartar cualquier proceso capaz de desencadenar un brote de psoriasis como un proceso infeccioso, un traumatismo o una situación de estrés, para poder establecer una clara relación de causalidad entre la terapia biológica y la aparición de las erupciones psoriasisiformes como reacción adversa.

Aunque no hay un perfil concreto en los pacientes que presentan esta reacción, en los estudios analizados, se ha podido establecer que existe una mayor prevalencia en las mujeres, que el patrón más clásico de estas lesiones es la psoriasis en placas y la pustular palmoplantar y que

los fármacos anti-TNF (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) son los que mayores casos de psoriasis paradójica provocan, hecho que tiene fácil explicación puesto que son los fármacos de mayor utilización.

En cuanto al abordaje terapéutico de estos pacientes, la opción más común y más apropiada es la de continuar con el tratamiento, siempre que las lesiones no sean graves ni comprometan la salud del paciente, junto con tratamientos tópicos para hacer frente a la psoriasis. Sin embargo, también es muy común la opción del cambio de tratamiento debido al amplio abanico de fármacos disponibles que existen actualmente. Este cambio puede ser por otro fármaco anti-TNF o por otro con distinto mecanismo de acción, siendo ambas posibilidades igual de efectivas y siempre basándose en la enfermedad de base para la que esté pautada la terapia biológica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés y que no han recibido ningún tipo de subvención para la realización de este trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee SL, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J allergy clin Immunol.* 2010; 125:S314-23.
- Sánchez-Carazo JL. Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:89-90.
- Biologicos et al. Presente y futuro de los tratamientos con biológico [Blog]. San Francisco, California: WordPress.com; 2015; [actualizado 12 de septiembre de 2013; acceso 3 Abr 2017]. Mismo fin, diferentes medios. Disponible en: <https://biologicosetal.wordpress.com/2013/09/12/mismo-fin-diferentes-medios>
- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, 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.
- Ramos-Casals M, Pérez R, Díaz C, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: A double-edged sword? *Autoimmunity Reviews.* 2010; 9: 188-93.
- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- inhibitors in patients with

- rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007; 143:223–31.
7. 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.
 8. Michaëlsson G, Kajermo U, Michaëlsson A, Hagforsen E. 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.
 9. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. *Manejo clínico. Actas Dermosifiliogr.* 2013; 105(8):752-61.
 10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50, A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2015. [Acceso 3 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
 11. 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.
 12. Schmidt 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.* 2012; 67(5):e179-85.
 13. González MA, Blanco R, Yáñez S, Fernández H. Psoriasis inducida por Infliximab: un hecho paradójico. *Med Clin.* 2006; 127(8):316.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Al-Mutairi A, Elkaslan M, Al-Fayed HM, Swayed M. TNF- inhibitor (Adalimumab) induced psoriasis: a case report. *Australas J Dermatol.* 2012; 53:157–60.
 17. 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- blockers. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(2): 182-83.
 18. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *JPGN.* 2011; 52(2): 230-32.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Sharma N, Lindsay J. Anti-TNF-alpha-induced psoriasis: an unusual paradox. *Case Rep Gastroenterol* 2009; 3:404–7.
 25. Bukhari I, Alzoubi N, Al-Quorain AA. Infliximab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease. *SJMMS.* 2015; 3(1):81-83.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, Claudepierre P. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007; 34(2): 380-85.
 30. 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.
 31. González-Lucero L, Spindler W, Barbaglia AL et al. Prevalencia de psoriasis secundaria a agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Argent Reumatol.* 2010; 3: 10-15.
 32. Santos-Juanes J, Galache C. Psoriasiform skin reactions during treatment with Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(Supl. 1):106-10.
 33. 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.
 34. Aslanidis S, Pyrasopoulou A, Leontsini M, Zamboulis C. Anti-TNF-induced psoriasis: Case report of an unusual adverse event. *Int J Dermatol.* 2006; 45:982–83.
 35. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis Induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Paradoxical Adverse Reaction. *Arthritis Rheumatol.* 2005; 52(8):2513-18.
 36. 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.
 37. Chuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, Espinoza LR. Biologic Therapy (TNF-Antagonists)-Induced Psoriasis: A Cytokine Imbalance between TNF- and IFN- ? *JCR-J Clin Rheumatol.* 2008; 146:353-56.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Faillace C, Vieira G, Santos R, Freire J. Severe infliximab-induced psoriasis treated with Adalimumab switching. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 234–38.
 42. 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.
 43. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and posible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40:233–40.
 44. Denadai R, Vieira F, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013; 7:517–24.
 45. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literatura including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008 ;9(1):1-14.