



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



CASOS CLÍNICOS

Reacción paradójica psoriaforme por infliximab

Psoriasiform paradoxical reaction associated with infliximab infusion

Lorena De Agustín Sierra¹, Laura Corregidor Luna², Esther Legaria Gaztambide³, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz², Beatriz Santos Mena⁴, Benito García Díaz⁵

¹Residente 1º año Farmacia Hospitalaria. ²Residente 2º año Farmacia Hospitalaria. ³Residente 3º año Farmacia Hospitalaria. ⁴F.E.A. Farmacia. ⁵Jefe Servicio Farmacia. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
lorena.deagustinsierra@gmail.com
(Lorena De Agustín Sierra)

Recibido el 16 de enero de 2017;
aceptado el 17 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10755

Introducción

La reacción paradójica psoriaforme es una reacción adversa caracterizada por la presencia de afectaciones patológicas de la piel y de la misma naturaleza morfológica que la psoriasis, con placas bien delimitadas eritematosas y descamativas¹. Este tipo de lesiones se han descrito más frecuentemente en pacientes que recibieron tratamiento con fármacos anti-TNF α (anti-factor de necrosis tumoral alfa) (infliximab, etanercept, adalimumab) y para diferentes indicaciones: artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y artritis psoriásica.

Esta reacción adversa se encuentra descrita dentro del conjunto de trastornos de la piel y tejido subcutáneo, indicando que puede originar una nueva aparición o un empeoramiento de la psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmo-plantar)². Este tipo de reacciones constituyen el segundo efecto secundario dermatológico grave más frecuente después de las infecciones, originándose tanto casos de inducción *de novo* de la psoriasis, como de exacerbación de la psoriasis en pacientes ya tratados, con o sin cambios morfológicos, siendo la inducción más frecuente y descrita, mientras que del empeoramiento se reporta escasa información al respecto³. No obstante, esta reacción también se ha descrito en la literatura médica con fármacos anti-psoriásicos distintos al anti-TNF α como efalizumab, abatacept, ciclosporina, glucocorticoides, antralina o fototerapia. Con el objetivo de realizar una revisión breve de este efecto se presenta un caso de una reacción paradójica tras una segunda infusión de infliximab en un paciente con espondiloartropatía psoriásica.

Descripción del caso

Mujer de 65 años, de etnia caucásica, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, diverticulosis, hemorragia digestiva alta, hernia de hiato y poliartritis. Recibe tratamiento con enalapril (10 mg/día v.o.), atorvastatina (20 mg/día v.o.), metformina (850 mg/

día v.o.), ácido fólico (5 mg/día v.o.), bilastina (20 mg/día v.o.), calcifediol (0,266 mg/15 días v.o.), metamizol (575 mg/día v.o.), metotrexato (15 mg/ 7 días v.o.), paracetamol (1.000 mg/ día v.o.) y salazopirina (500 mg/ día v.o.).

En mayo de 2013 ingresa en el Servicio de Urgencias debido a la presencia de dolores articulares, aun en reposo, y la presencia de sinovitis y derrame articular. En base a los resultados obtenidos del análisis del líquido sinovial (leucocitos = 13.500 de predominio polimorfonuclear, sin cristales) y los niveles en sangre de PCR (23 mg/L) se diagnostica espondiloartropatía psoriásica. Se incrementa la dosis de metotrexato a 25 mg/7 días v.o. A pesar de ello, la paciente necesitó infiltraciones articulares, corticoides orales, salazopirina (2.000 mg/día v.o.) y leflunomida (10 mg/día v.o.) con el objetivo de disminuir la respuesta autoinmune.

Sin embargo, a pesar del incremento de la dosis y de los nuevos tratamientos se confirma una falta de control de la actividad de la enfermedad, con afectación psoriásica palmoplantar, por lo que a los 2 años del diagnóstico se decide el inicio de infliximab (Remsima®).

Previamente al comienzo de las perfusiones de infliximab, se realiza la prueba de Mantoux, con resultado positivo (15 mm), lo que lleva a comenzar el tratamiento quimioproláctico con isoniazida + piridoxina (300/50 mg/ día) durante 9 meses.

Posteriormente se inicia tratamiento con infliximab a dosis de 341,5 mg/15 días (2 dosis) para continuar con 341,5 mg/mes, sin embargo, tras la segunda infusión desarrolla lesiones papulovesiculosas exudativas, de pequeño tamaño y aspecto eczematoso en flancos y submamarios, además de pústulas agrupadas en palmas. Además, se evidencia la presencia de púrpura simple en ambas zonas pretibiales. Se realiza biopsia lesional en cuyo examen anatomopatológico destaca la presencia de infiltrado linfocitario con áreas de espongiosis, sugestiva de toxicodermia. Se diagnostica como episodio de reacción paradójica psoriaforme con cambio de la morfología previa. A pesar de ello, se decide continuar con el tratamiento de infliximab y la



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

administración de corticoides por vía tópica, valorando estrechamente la evolución de la paciente. Sin embargo, tras la revisión mensual se decidió la suspensión del tratamiento por la no remisión de las lesiones, siendo aún más exacerbadas si cabe.

Discusión

El uso de terapias biológicas en general está aumentando en el tratamiento no solo de la psoriasis, sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas, y en la actualidad, los más utilizados son aquellos fármacos que bloquean el TNF α , a pesar de que cada vez están surgiendo nuevas dianas moleculares. En relación con la aparición de reacciones adversas que originan, es bien conocido el incremento en la incidencia de infecciones, reactivación de la tuberculosis, enfermedades desmielinizantes, así como los efectos secundarios cutáneos que se ha puesto de manifiesto que son más prevalentes de lo estimado. Entre ellos se han descrito reacciones en el punto de infusión, urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema y alopecia, pero también inicio o exacerbaciones de psoriasis o reacciones psoriasiformes, resultando por lo tanto como "reacción paradójica", puesto que estos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis⁵. En una cohorte de 207 pacientes con AR, espondiloartropatía y enfermedad inflamatoria intestinal tratados con anti-TNF presentaron tres tipos de morfologías de las lesiones cutáneas, cada una con diferente frecuencia: psoriasis pustulosa (56%), psoriasis en placa (50%) y psoriasis guttata (12%) (lesiones en gotas de forma predominante en áreas no previamente afectadas por la psoriasis, mientras que las placas originales se mantienen en remisión), aunque pueden existir otras presentaciones cutáneas menos frecuentes como la eritrodermia^{3,6}.

Las lesiones pustulares se caracterizan por el desarrollo de pequeñas ampollas, de contenido estéril, localizadas en palmas y plantas, con sensación de quemazón y picor, que se asocian a eritema e hiperqueratosis, la cual estaba presente en la paciente.

Asimismo, se calcula que el 15% de los pacientes presentan más de un tipo de lesiones cutáneas, sin haberse hallado correlación estadística entre el tipo de lesión cutánea y la enfermedad de base⁶.

Aunque su fisiopatología no se conoce exactamente, se han postulado diversas hipótesis para el desarrollo de la psoriasis paradójica. Una de las más ampliamente aceptadas proviene de la relación entre TNF α e IFN α (interferón alfa), factor este último que juega un papel importante en la inducción de lesiones psoriásicas a través de su síntesis por parte de las células dendríticas plasmocitoides dérmicas. El TNF α regula la producción del IFN α y su neutralización produce una sobreexpresión del IFN α . Apoyando esta hipótesis se ha demostrado un incremento de la expresión del IFN α en las lesiones cutáneas en pacientes con artritis juvenil y por exacerbación de la psoriasis cutánea tras la aplicación tópica de una crema de imiquimod (inductor del IFN α).

Bibliografía

1. Castro, E. biológicos y reacciones cutáneas. Eiga. 2011;6:21-9.
2. Aemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha técnica de infliximab [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 06/10/2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
3. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriaformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Ac Dermosifiliogr*. 2014;105(8):752-61.
4. Mourao AF, Rustin M, Isenberg D. Exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: Description of 3 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:408-10.
5. Moustou A, Matekovits A, Dessinioti C. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:233-40.

Por otra parte, los inhibidores del TNF α también han puesto de manifiesto un incremento en la expresión del receptor CXCR3 de citoquinas en los linfocitos T circulantes, que está implicado en los mecanismos de regulación de la migración y acumulación de los linfocitos T en las células de las articulaciones inflamadas, provocando un incremento en la migración de estos y una mayor sensibilidad a la citotoxicidad^{7,8}.

En la mayoría de los casos, esta reacción aparece desde la segunda semana, coincidiendo con la segunda infusión, hasta un periodo aproximado de 3 años tras la infusión a consecuencia del periodo de latencia⁴.

Se ha descrito también el desarrollo de vasculitis asociada a este tratamiento (incidencia 0,02-3,9 %), principalmente leucocitoclástica y, menos frecuentemente, necrotizante. Un 87% de los pacientes con vasculitis tienen afectación cutánea con púrpura palpable, máculas o pápulas eritematosas, úlceras, nódulos o vasculitis digital.

Aunque el manejo de estos pacientes no ha sido bien establecido, es conveniente para la confirmación diagnóstica la toma de biopsias, ya que no todas las reacciones calificadas como psoriaformes son verdaderas psoriasis, por ello la correlación del análisis de la toxicodermia es crucial para realizar el diagnóstico en este tipo de reacción, además de la presencia de eosinófilos^{3,9}.

En los pacientes con un cambio de la morfología de la psoriasis, como en la mayoría de los casos no es grave, la opción inicial más utilizada es el mantenimiento del mismo fármaco con la misma dosis y prescribir un tratamiento tópico, a no ser que las lesiones se agraven, en cuyo caso se recomienda el uso de otro biológico a poder ser con diferente mecanismo de acción, siendo la última opción la suspensión del tratamiento⁵ (Tabla 1). Esta reacción fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de relación económica.

Tabla 1

Secuencia del tratamiento
Añadir tratamientos tópicos (corticoides de alta potencia, análogos de vitamina D o combinaciones de ambos).
Sustituir el fármaco implicado (preferiblemente por otro con distinto mecanismo de acción).
Terapia combinada con otro tratamiento sistémico: casos leves-moderados (fototerapia y/o acitretina) y casos graves (ciclosporina o metotrexato).
Suspensión del tratamiento biológico.

6. Collamer A, Battafarano D. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233-40.
7. De Gannes G, Ghoreishi M, Pope J. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143:223-31.
8. Aeberli D, Seitz M, Juni P. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatol*. 2005;44:172-5.
9. Laga A, Vleugels R, Qereshi A. Histopathologic spectrum of psoriasiform skin reactions associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:568-73.