



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Efectos adversos cutáneos inmunomediados por los anti-TNF: revisión de 30 casos



M. Sin-Soler<sup>a,\*</sup>, J. Romani<sup>b</sup>, M. Gamissans<sup>a</sup>, N. Riera-Martí<sup>a</sup>, A. Lara<sup>a</sup> y M. Ribera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

Recibido el 9 de febrero de 2023; aceptado el 25 de junio de 2023

Disponible en Internet el 10 de julio de 2023

### PALABRAS CLAVE

Biológico;  
Reacción paradójica;  
Inhibidor del factor  
de necrosis tumoral;  
Psoriasis

### Resumen

**Introducción:** Los fármacos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa son usados para tratar diferentes enfermedades inflamatorias. A pesar de su adecuado perfil de seguridad, se han descrito reacciones paradójicas asociadas a estos tratamientos.

**Material y método:** Se ha realizado una revisión retrospectiva de los pacientes en tratamiento con un anti-TNF que hubiesen presentado una reacción paradójica con afectación cutánea visitados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell.

**Resultados:** Registramos 30 pacientes en tratamiento con un anti-TNF que desarrollaron un efecto adverso cutáneo inmunomediado en forma de psoriasis (90%), alopecia (6,7%) o dermatitis neutrofílica (3,3%). Adalimumab fue el fármaco más implicado (56,7%), seguido de infliximab (40%). La morfología de la reacción psoriasiforme más descrita es la generalizada en placas (62,9%), seguida de la pustulosis palmo-plantar (37%). El 43,3% de los pacientes mantuvieron el anti-TNF, y de ellos el 92,3% obtuvieron una resolución total y parcial. De los 5 pacientes que iniciaron otro anti-TNF, ninguno obtuvo una resolución total. De los 8 pacientes que cambiaron a un tratamiento biológico diferente al anti-TNF, el 62,5% obtuvieron una resolución total o parcial.

**Discusión:** La aparición de una reacción paradójica no siempre obliga al cambio de tratamiento biológico, puesto que se ha observado la resolución de las lesiones cutáneas con un tratamiento tópico y/o sistémico adicional en más de la mitad de los pacientes, sin necesidad de suspender el anti-TNF. Si la afectación es grave, se debe plantear el cambio de tratamiento biológico, siendo más eficaz iniciar un fármaco dirigido a una diana terapéutica distinta al anti-TNF.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariasinsoler@gmail.com](mailto:mariasinsoler@gmail.com) (M. Sin-Soler).

**KEYWORDS**

Biologics;  
Paradoxical reaction;  
Tumor necrosis factor  
inhibitors;  
Psoriasis

**Immune-Mediated Skin Reactions to Tumor Necrosis  $\alpha$  Inhibitors: A Review of 30 Cases****Abstract**

**Background:** Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF) inhibitors are used to treat different inflammatory diseases. Although these biologics have an adequate safety profile, they have been associated with paradoxical reactions.

**Material and methods:** Retrospective review of patients on TNF inhibitor therapy who developed a paradoxical skin reaction and were seen at the dermatology department of Hospital Universitari Parc Taulí in Sabadell, Spain.

**Results:** We collected data on 30 patients under treatment with a TNF inhibitor who developed an immune-mediated skin reaction in the form of psoriasis (90%), alopecia (6.7%), or neutrophilic dermatitis (3.3%). The most common drugs involved were adalimumab (56.7%) and infliximab (40%). Psoriasiform reactions mostly manifested as generalized plaques (62.9%) or palmoplantar pustulosis (37%). Thirteen patients (43.3%) continued on the same TNF inhibitor and 12 of them (92.3%) achieved partial or complete resolution of lesions. Five patients were switched to a different TNF inhibitor, but none of them achieved complete resolution. Eight patients were switched to a biologic with a different target, and 5 of them (62.5%) achieved partial or complete resolution.

**Conclusions:** Paradoxical reactions during TNF inhibitor therapy do not always require a change of treatment. In our series, the addition of a topical and/or systemic treatment resolved the skin lesions in more than half of the patients, and switching to a drug with a different target was more effective. A change of strategy should be contemplated in more serious cases.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa son usados para tratar diferentes enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, la hidrosadenitis supurativa, las artritis y las espondiloartritis, entre otras. A pesar de tener un buen perfil de seguridad, se han descrito diversos efectos adversos, siendo frecuente la afectación cutánea en forma de reacción en el punto de inyección, infección cutánea o efecto adverso cutáneo inmunomediado (EACI). Algunos de los efectos adversos cutáneos inmunomediados descritos son: psoriasis, liquen plano, lupus eritematoso sistémico o lupus inducido por fármacos, hidrosadenitis supurativa, penfigoide ampuloso, vasculitis, sarcoidosis cutánea, vitiligo y erupción acneiforme, entre otras<sup>1-5</sup>. Cuando estas enfermedades inmunomediadas responden a ese mismo agente biológico se las denomina reacciones paradójicas (RP), definidas como el debut o el empeoramiento de una de las enfermedades que se trata con estos medicamentos<sup>3-8</sup>. El espectro de las RP secundarias al tratamiento con anti-TNF es muy variable, aunque la afectación cutánea en forma de reacción psoriasiforme es la más descrita<sup>4</sup>.

La interrupción del fármaco o el cambio a otro tratamiento biológico conducen a la resolución de las lesiones cutáneas en la mayoría de los casos, pero en ocasiones también se puede conseguir un buen control con tratamientos adicionales, lo que permite mantener el tratamiento con el anti-TNF (fig. 1).

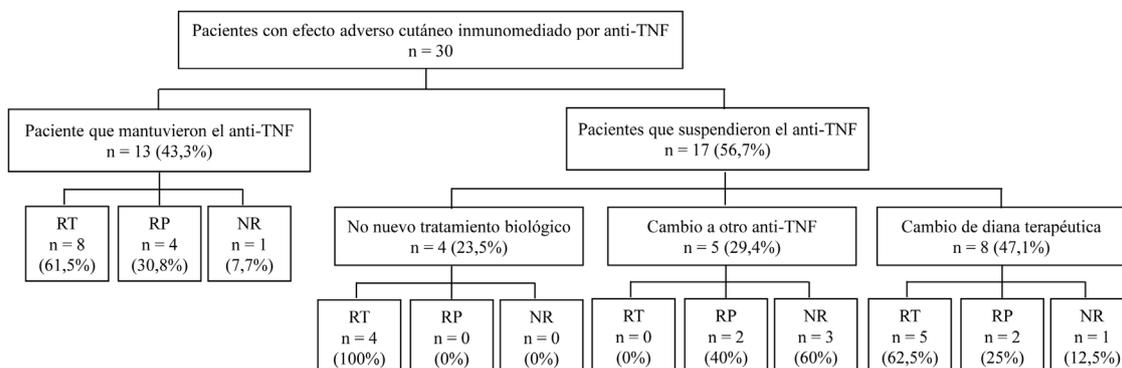
Todavía no se ha establecido una explicación fisiopatológica para este tipo de reacciones, ni se han propuesto guías terapéuticas para un abordaje adecuado de estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue revisar de forma retrospectiva las características clínicas, la evolución y el tratamiento de los pacientes visitados en nuestro centro que desarrollaron un EACI secundario al tratamiento con un anti-TNF.

**Material y método**

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes en tratamiento con un anti-TNF que hubiesen presentado un EACI visitados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell desde enero de 2006 hasta diciembre de 2022, utilizando el registro de una base de datos del servicio de Digestivo, Reumatología y Dermatología de nuestro centro.

Se recopilaron las siguientes características de cada paciente: sexo, edad, antecedentes personales y familiares de psoriasis, enfermedad de base por la que recibía el anti-TNF (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hidrosadenitis supurativa, espondilitis anquilosante y osteomielitis crónica multifocal recurrente), tratamiento biológico utilizado en el momento del EACI (adalimumab, infliximab y golimumab), tratamientos que el paciente había realizado previamente y/o concomitantemente, tiempo de latencia desde la introducción del anti-TNF hasta la aparición del EACI, tipo de EACI (psoriasis, alopecia y dermatosis neutrofilica), morfología del EACI, confirmación histológica, tratamiento adicional del EACI (tópico y sistémico), suspensión del anti-TNF, nuevo tratamiento biológico y resolución de las lesiones cutáneas (resolución total, parcial o no resolución). La morfología de las reacciones psoriasiformes se clasificaron en 6 tipos: gene-



**Figura 1** Esquema de la actitud tomada y de la respuesta clínica en los pacientes que presentaron un efecto adverso cutáneo inmunomediado por anti-TNF.

NP: no respuesta; RP: respuesta parcial; RT: respuesta total.

realizada en placas, pustulosis palmo-plantar, invertida, del cuero cabelludo, en gotas y eritrodérmica. Los tipos de reacciones psoriasiformes no eran mutuamente excluyentes, por lo que en un mismo paciente podían diagnosticarse múltiples formas clínicas de reacción.

Los datos fueron recopilados en tablas para el análisis de datos utilizando el programa SPSS. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo con mediana y rango para las variables cuantitativas y con frecuencias para las variables cualitativas.

## Resultados

Se incluyeron 30 pacientes (tabla 1), de los cuales 20 (66,7%) eran mujeres y 10 (33,3%) hombres. El rango de edad varía de los 15 a los 65 años, con una mediana de 49 años. Cinco (16,7%) pacientes presentaban antecedentes personales de psoriasis y 2 (6,7%), antecedentes familiares de psoriasis.

La enfermedad de base por la que recibían tratamiento con anti-TNF era la enfermedad de Crohn en 20 (66,7%), la colitis ulcerosa en 2 (6,7%), la hidrosadenitis supurativa en 6 (20%), la espondilitis anquilosante en uno (3,3%) y la osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO) en un caso (3,3%).

La mayoría de los pacientes habían realizado tratamiento inmunosupresor previo (metotrexato, azatioprina, corticoides, entre otros). No se ha observado que los tratamientos previos hayan influido en la aparición del EACI.

En nuestra revisión, tres fármacos se han visto implicados en la aparición de un EACI: adalimumab se ha asociado a la aparición de 17 casos (56,7%), seguido de infliximab en 12 (40%) y de golimumab en uno (3,3%).

La forma de presentación del EACI más frecuente es la reacción paradójica psoriasiforme en 27 (90%) pacientes. La morfología de la reacción psoriasiforme es variable. Se ha descrito psoriasis generalizada en placas en 17 casos (62,9%), pustulosis palmo-plantar en 10 (37%), psoriasis invertida en 6 (22,2%), psoriasis del cuero cabelludo en 6 (22,2%), psoriasis en gotas en uno (3,7%) y psoriasis eritrodérmica en uno (3,7%). En la mayoría de los casos había coexistencia en dos o más formas de presentación de reac-

ción psoriasiforme, sobre todo la combinación de placas generalizada con pustulosis palmo-plantar (tabla 1).

Otros efectos adversos cutáneos inmunomediados registrados en la revisión de pacientes son la alopecia en 2 casos (6,7%) —en forma de alopecia areata en un paciente y en forma de alopecia neutrofílica inflamatoria en otro paciente— y la dermatitis neutrofílica en uno (3,3%) —en forma de pustulosis exantemática aguda generalizada—.

El período de latencia desde el inicio del tratamiento biológico hasta la aparición del EACI es muy variable, con una mediana de 15,5 meses y rango de 2 a 129 meses.

Se realizó una biopsia de las lesiones cutáneas en 6 pacientes. Los hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de psoriasis en 4, de alopecia neutrofílica en uno y de dermatitis neutrofílica en otro caso. No se observaron diferencias histológicas entre la psoriasis paradójica y la psoriasis espontánea.

Se inició tratamiento adicional con corticoides tópicos en todos los pacientes, de los cuales 11 (36,7%) lo combinaron con tratamiento sistémico (metotrexato, acitretina y/o fototerapia).

A criterio del médico, se mantuvo el tratamiento con anti-TNF en 13 casos (43,3%); 8 de ellos (61,5%) presentaron una resolución total; 4 (30,8%), una resolución parcial, y uno (7,7%) no mejoró.

El médico responsable decidió suspender el anti-TNF en 17 pacientes (56,7%) por el EACI. De ellos, 4 no iniciaron otro tratamiento biológico y todos presentaron una resolución total de las lesiones cutáneas tras la suspensión. Los 13 pacientes restantes iniciaron otro tratamiento biológico. Cinco iniciaron un anti-TNF distinto: infliximab (n = 2), adalimumab (n = 2) y golimumab (n = 1). De ellos, ninguno obtuvo resolución total, 2 (40%) obtuvieron resolución parcial y 3 (60%) no obtuvieron mejoría cutánea. Ocho pacientes iniciaron un tratamiento biológico dirigido a dianas terapéuticas diferentes al anti-TNF. De los 6 pacientes que iniciaron ustekinumab, 4 (66,6%) obtuvieron una resolución total, uno (16,7%) obtuvo una resolución parcial y uno (16,7%) no obtuvo respuesta; este último paciente tenía antecedentes personales de psoriasis. Un paciente inició ixekizumab con resolución parcial y otro paciente inició guselkumab con resolución total (tabla 1).

**Tabla 1** Datos de los pacientes de nuestra serie que presentaron un efecto adverso cutáneo inmunomediado por anti-TNF

Sexo	Edad (años)	Enfermedad de base	Antecedentes personales de PS	Antecedente familiares de PS	Tratamiento biológico	Tratamientos previos	Tiempo de latencia (meses)	Tipo de RP	Morfología de RP	Confirmación histológica	Tratamiento adicional	Suspensión del biológico	Resolución de las lesiones cutáneas	Inicio de nuevo tratamiento biológico	Nuevo tratamiento biológico
Femenino	47	HS	Sí	No	Adalimumab	Metotrexato, acitretina	2	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico y sistémico	Sí	Parcial	Sí	Infliximab
Femenino	45	HS	No	No	Adalimumab	Deroofing	3	Alopecia	Cuero cabelludo	Sí	Tópico	Sí	Total	No	
Femenino	48	CU	No	No	Infliximab	Mesalazina	5	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico y sistémico	Sí	Total	Sí	Ustekinumab
Femenino	50	HS	Sí	No	Adalimumab	Rifampicina, clindamicina	15	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico	No	Total	No	
Masculino	28	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	36	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	Sí	Tópico	No	Total	No	
Masculino	47	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	8	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	Sí	Tópico	No	Parcial	No	
Masculino	56	EC	No	Sí	Adalimumab	Azatioprina, mercaptopurina	12	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico	Sí	Total	No	
Femenino	49	EC	No	No	Adalimumab	Azatioprina, mercaptopurina	36	Psoriasis	Generalizada + en gotas	No	Tópico y sistémico	No	Parcial	No	
Femenino	49	EC	No	No	Adalimumab	Mercaptopurina, 120 infliximab		Psoriasis	Invertida	No	Tópico y sistémico	No	Total	No	
Femenino	52	EC	No	No	Adalimumab	Mercaptopurina, 13 infliximab	13	Psoriasis	Cuero cabelludo	No	Tópico	Sí	No resolución	Sí	Golimumab
Femenino	49	EC	Sí	No	Adalimumab	Azatioprina, infliximab	24	Psoriasis	Generalizada	No	Tópico	No	Total	No	
Femenino	27	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	13	Psoriasis	Invertida + cuero cabelludo	No	Tópico	Sí	Total	Sí	Ustekinumab
Femenino	24	EC	No	No	Adalimumab	Azatioprina	65	Psoriasis	Generalizada	No	Tópico	No	Parcial	No	
Masculino	51	HS	No	No	Adalimumab	Doxiciclina, rifampicina, clindamicina, metronidazol, corticoides intralesionales, sulfona	10	Psoriasis	Invertida	Sí	Tópico	No	Total	No	

Tabla 1 (continuación)

Sexo	Edad (años)	Enfermedad de base	Antecedentes personales de PS	Antecedente familiares de PS	Tratamiento biológico	Tratamientos previos	Tiempo de latencia (meses)	Tipo de RP	Morfología de RP	Confirmación histológica	Tratamiento adicional	Suspensión del biológico	Resolución de las lesiones cutáneas	Inicio de nuevo tratamiento biológico	Nuevo tratamiento biológico
Masculino	51	EA	No	No	Golimumab	Infiltraciones	16	Psoriasis	Eritrodérmica	No	Tópico y sistémico	Sí	Parcial	Sí	Ixekizumab
Femenino	44	HS	No	Sí	Adalimumab	Múltiples antibióticos, corticoides intralesionales	17	Alopecia	Cuero cabelludo	No	Tópico y sistémico	Sí	Total	No	
Femenino	40	EC	Sí	No	Adalimumab	Azatioprina	10	Psoriasis	Generalizada	Sí	Tópico	Sí	Total	Sí	Ustekinumab
Femenino	52	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	18	Psoriasis	Generalizada + cuero cabelludo	No	Tópico	Sí	No resolución	Sí	Adalimumab
Femenino	34	EC	No	No	Adalimumab		5	Psoriasis	Invertida + cuero cabelludo	No	Tópico	Sí	Total	No	
Femenino	52	EC	No	No	Adalimumab	Azatioprina	3	Psoriasis	Generalizada	No	Tópico	No	Parcial	No	
Femenino	49	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina, adalimumab	9	Psoriasis	Pustulosa palmo-plantar	No	Tópico	No	Total	No	
Femenino	48	CU	No	No	Infliximab	Mesalazina	5	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico y sistémico	Sí	Total	Sí	Ustekinumab
Masculino	35	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina, mercaptopurina	32	Dermatitis neutrofílica	Generalizada	No	Tópico y sistémico	Sí	Parcial	Sí	Ustekinumab
Femenino	15	CRMO	No	No	Adalimumab		3	Psoriasis	Generalizada + invertida	No	Tópico y sistémico	Sí	No resolución	Sí	Infliximab
Masculino	15	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	32	Psoriasis	Cuero cabelludo	No	Tópico	Sí	Parcial	Sí	Adalimumab
Femenino	64	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	129	Psoriasis	Cuero cabelludo	No	Tópico	No	No resolución	No	
Masculino	60	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	84	Psoriasis	Generalizada	No	Tópico	No	Total	No	
Femenino	65	EC	Sí	No	Adalimumab	Azatioprina	16	Psoriasis	Generalizada + pustulosa	No	Tópico y sistémico	Sí	No resolución	Sí	Ustekinumab
Masculino	23	EC	No	No	Infliximab	Azatioprina	59	Psoriasis	Invertida + pustulosa	No	Tópico	Sí	Total	Sí	Guselkumab
Masculino	58	HS	No	No	Adalimumab	Metotrexato, acitretina	69	Psoriasis	Generalizada	No	Tópico y sistémico	No	Total	No	

CRMO: osteomielitis crónica multifocal recurrente; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn; HS: hidrosadenitis; PS: psoriasis; RP: reacción paradójica.

## Discusión

Desde el año 2004, en el que se describió el primer caso de RP asociada al tratamiento con infliximab en un paciente con enfermedad de Crohn, muchos estudios han descrito la aparición de RP con anti-TNF<sup>9</sup>. Se ha observado el desarrollo de RP de tipo psoriasiforme entre el 2% y el 5% de los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF<sup>10</sup>. Sin embargo, Almutairi et al.<sup>9</sup> describen una incidencia de hasta el 10,9% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la mayoría de los cuales están afectados por enfermedad de Crohn<sup>11</sup>.

Otros posibles efectos adversos cutáneos inmunomediados descritos tanto en nuestra revisión como en otros estudios son la alopecia y la dermatitis neutrofílica<sup>3,4</sup>.

También se ha descrito el empeoramiento de la psoriasis o el cambio en su morfología como una forma de RP<sup>4,5,11</sup>, pero en nuestra serie no hemos incluido pacientes en tratamiento con un anti-TNF por la psoriasis como enfermedad de base y que hubiesen presentado una RP.

Las características demográficas de nuestros pacientes son comparables con las observadas en otros estudios<sup>3,6,11,12</sup>. La mayoría de los pacientes que presentan un EACI son mujeres, hecho que puede estar en relación con la epidemiología de las enfermedades inflamatorias de base, ya que son más prevalentes en el sexo femenino. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a la edad, y la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes personales ni familiares de psoriasis.

El tiempo de aparición de los EACI es muy variable, por lo que no se puede establecer un período de latencia determinado<sup>6,9</sup>. Tampoco se ha establecido relación entre los EACI y los tratamientos que habían realizado previamente o de forma concomitante al anti-TNF para su enfermedad de base<sup>3</sup>.

En esta revisión se han descrito EACI con adalimumab, infliximab y golimumab, siendo el primero el más implicado. Sin embargo, en otros estudios se ha observado que el fármaco implicado con mayor frecuencia es el infliximab. La mayor implicación de adalimumab puede explicarse por un mayor uso de este fármaco en la práctica clínica habitual de nuestro centro. También se han descrito EACI con otros anti-TNF, como el etanercept y el certolizumab, fármacos que no hemos registrado en nuestra revisión<sup>3,5,6,9,11,13</sup>.

En cuanto a la morfología de los EACI, al igual que en nuestros hallazgos, destaca claramente la afectación cutánea en forma de reacción psoriasiforme, con predominio de la forma de placas generalizadas (62,9%), seguida de la pustulosa palmo-plantar (37%), lo que coincide con otras series<sup>6,9,11</sup>. La revisión sistemática de Brown et al.<sup>12</sup> también describe la morfología en placas (44,8%) como la más frecuente, seguida de la forma pustulosa palmo-plantar (36,3%). Aun así, también se han descrito casos de psoriasis invertida, en gotas, eritrodérmica o con afectación del cuero cabelludo. No obstante, en la mayoría de los casos se pueden observar morfologías concomitantes en un mismo paciente, como observamos en nuestra serie<sup>5,6,9,11</sup>.

En nuestra revisión observamos que la actitud del médico ha sido, en la mayoría de los casos, la de no realizar biopsia de las lesiones cutáneas, probablemente debido a que en la literatura previa se describe que no hay diferencias histológicas entre la psoriasis paradójica y la psoriasis espontánea,

como también hemos observado. Aun así, Munera-Campos et al.<sup>3</sup> comentan que la presencia de eosinófilos o de células plasmáticas irían a favor de un desarrollo inducido por fármacos. Nosotros pensamos que la biopsia cutánea no aporta información adicional para el diagnóstico de RP de tipo psoriasiforme ni cambia la decisión terapéutica. En ese caso, solo estaría justificada si se presentase una morfología no psoriasiforme o si hubiese dudas en el diagnóstico.

En nuestra revisión se observa que el 92,3% de los pacientes que mantuvieron el tratamiento biológico presentaron una resolución total o parcial con el tratamiento tópico y/o sistémico asociado, sin necesidad de suspender el anti-TNF. En los que se suspendió el anti-TNF sin iniciar otro biológico, la totalidad de los pacientes presentaron una resolución total, por lo que sugerimos no precipitarse en la suspensión precoz del anti-TNF y mantenerlo en caso de reacciones cutáneas leves y tolerables, especialmente cuando haya un buen control de la enfermedad de base para la que se indicó el tratamiento biológico<sup>3,10,11</sup>.

El cambio a otro anti-TNF es posible, pero no hemos observado resolución total en ninguno de los casos, y hasta el 60% no mejoró con el nuevo tratamiento. Estos datos coinciden con la revisión de Puig<sup>5</sup>, quien describe una recurrencia de las lesiones psoriasiformes en el 50-100% de pacientes tratados con un segundo anti-TNF.

Alternativamente, con el cambio a un fármaco con un mecanismo de acción distinto se ha descrito una resolución total en hasta el 62,5% de los pacientes, por lo que, si el médico decide suspender el tratamiento e iniciar otro tratamiento biológico, es recomendable iniciar uno con diana terapéutica distinta al anti-TNF<sup>3,9,11</sup>.

Tal y como describen Wu y Smogorzewski<sup>8</sup>, el cambio a ustekinumab sería una opción segura y eficaz. En nuestra revisión, aunque se dispone de una muestra pequeña, no se han observado diferencias en el porcentaje de resolución total entre el grupo que mantuvo el anti-TNF y el grupo que cambió a ustekinumab (61,5% vs 66,6%). Además, el porcentaje de resolución parcial en aquellos que mantuvieron el anti-TNF es más elevado respecto a los que cambiaron a ustekinumab (30,8% vs 16,7%). Este factor podría explicarse por la tendencia del médico a mantener el anti-TNF en aquellos pacientes con reacciones cutáneas leves, por lo que podría considerarse que la carga de enfermedad cutánea es menor en este grupo, condicionando una mejor respuesta al tratamiento tópico y/o sistémico adicional.

Sin embargo, todavía no hay guías terapéuticas para el abordaje de los EACI asociados a tratamiento biológico, y al mismo tiempo hay discrepancias en la necesidad de discontinuar o no el fármaco para obtener una resolución de las lesiones<sup>6</sup>, por lo que, de momento, el abordaje terapéutico se realiza de forma individualizada.

Las limitaciones de esta revisión son que la recogida de datos se ha realizado en un único centro, que se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo y que el tamaño de la muestra analizada es pequeño. Además, no se han recogido pacientes en tratamiento con anti-TNF por artritis reumatoide, quizá porque los reumatólogos de nuestro centro no han hecho un registro de los EACI o porque, por su experiencia, las tratan sin derivarlas a las consultas de dermatología. Otra de las limitaciones sería que no se ha registrado la gravedad de las lesiones cutáneas, que en el caso de las RP

psoriasiformes se hubiesen podido usar las escalas PASI, BSA y PGA, aunque su uso es difícil por la morfología atípica de este tipo de reacciones.

En conclusión, los EACI son reacciones cutáneas conocidas del tratamiento con anti-TNF. Nuestros datos describen que un alto porcentaje de los pacientes que tuvieron un EACI presentaron una resolución completa o parcial de las lesiones cutáneas añadiendo un tratamiento adicional, sin necesidad de suspender el anti-TNF. Aun así, es importante valorar la gravedad de las lesiones para decidir la actitud terapéutica más adecuada. En caso de hacer un cambio de tratamiento biológico, se observa que es más eficaz cambiar a fármacos dirigidos a una diana terapéutica diferente.

Debido a las regulaciones administrativas que fomentan el uso de biosimilares del anti-TNF, se ha observado un incremento del uso de estos fármacos, por lo que es esperable un aumento en la incidencia de casos de EACI. De este modo, es recomendable la vigilancia continua de los pacientes en tratamiento con anti-TNF para detectar los posibles EACI, ya que pueden manifestarse en cualquier momento del tratamiento.

En resumen, podemos concluir que la discontinuación del tratamiento con anti-TNF solo debería considerarse en casos de EACI graves, en los resistentes al tratamiento adicional o cuando se vea muy afectada la calidad de vida.

## Conflicto de intereses

El Dr. Miquel Ribera ha recibido ayudas y pagos relacionados con investigación, asesorías y formación de las siguientes compañías: AbbVie, Almirall, Amgen, Gebro Pharma, Janssen, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Sandoz, SKB y UCB. El Dr. Romani ha participado en ensayos clínicos, conferencias y comités asesores con los siguientes laboratorios farmacéuticos: AbbVie, Almirall, Boehringer-Ingelheim, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Sanofi y UCB.

## Bibliografía

- Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Reumatol Clin.* 2013;9:53–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.04.007>.
- Mocci G, Mar M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:769–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>.
- Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical reactions to biologic therapy in psoriasis: A review of the literature. *Actas Dermosifiliogr (Eng Ed).* 2018;109:791–800, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.04.003>.
- Havmose M, Thomsen SF. Development of paradoxical inflammatory disorders during treatment of psoriasis with TNF inhibitors: A review of published cases. *Int J Dermatol.* 2017;56:1087–102, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13691>.
- Puig L. Paradoxical reactions: Anti-tumor necrosis factor alpha agents, ustekinumab, secukinumab ixekizumab, and others. *Curr Probl Dermatol.* 2018;53:49–63.
- Olteanu R, Zota A. Paradoxical reactions induced by tumor necrosis factor-alpha antagonists: A literature review based on 46 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 82. Medknow Publications; 2016. p. 7–12, <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.172898>.
- Klein RQ, Spivack J, Choate KA. Psoriatic skin lesions induced by certolizumab pegol. *Arch Dermatol.* 2010;146:1055–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2010.225>.
- Wu J, Smogorzewski J. Ustekinumab for the treatment of paradoxical skin reactions and cutaneous manifestations of inflammatory bowel diseases. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14883, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14883>.
- Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized pustular psoriasis induced by infliximab in a patient with inflammatory bowel disease. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:507–10, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475418758986>.
- Lian N, Zhang L, Chen M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14225, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14225>.
- 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.* 2012;67:e179–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.038>.
- Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:334–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>.
- Cyrenne BM, Parpia AS, Sibbald C. Paradoxical psoriasis in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2021;38:1086–93, <http://dx.doi.org/10.1111/pde.14712>.