

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, n.º 1 • enero - febrero 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Psoriasis inducida por medicamentos
- Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS

Psoriasis inducida por medicamentos ■

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, a menudo benigna y de intensidad leve o moderada, que se caracteriza por una renovación acelerada de las células basales de la epidermis, con una superproducción y acumulación de queratinocitos. Su evolución natural es poco previsible en un mismo paciente, pero a menudo se caracteriza por lesiones más o menos extendidas que a veces persisten durante años, con recaídas y remisiones. Frecuentemente afecta a la calidad de vida de los pacientes. La **psoriasis en placas** es la forma clínica más frecuente (el 80% de los casos), mientras que la psoriasis pustulosa generalizada y la psoriasis eritrodérmica son formas más raras y, al mismo tiempo, graves. En un 30% de los pacientes la psoriasis se asocia a una afectación articular, en forma de una artritis inflamatoria.¹

La psoriasis **no tiene una causa conocida**. Se han sugerido varias hipótesis, sobre todo genéticas, inmunológicas, infecciosas, psicológicas y ambientales. En un 40% de los pacientes con psoriasis se encuentran antecedentes familiares. Los genes que tienen un papel en la regulación del sistema inmunitario parecen estar implicados. La inflamación crónica cutánea y la proliferación de los queratinocitos bajo el efecto de citocinas estarían relacionadas con una disfunción del sistema inmunitario.¹ Se ha sugerido que algunos de los factores que podrían desencadenar o agravar una psoriasis serían: infecciones (sobre todo estreptocócicas o por el VIH), traumatismos locales,

cambios hormonales (gestación), un choque emocional y algunos **medicamentos**.

En la aparición o la exacerbación de una psoriasis hay implicados varios fármacos.² Los mecanismos por los cuales los fármacos pueden causar una psoriasis son poco conocidos. Se ha observado que un gran número de los medicamentos implicados interfieren en el sistema inmunitario. Algunos tienen efectos paradójicos en la exacerbación de la psoriasis para la cual son prescritos o causan psoriasis cuando se utilizan en otra indicación. La causa farmacológica de una psoriasis o de su agravamiento puede ser difícil de identificar porque el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del cuadro es variable y puede ser largo y, a veces, la psoriasis puede persistir a pesar de que se suspenda el tratamiento. La retirada del medicamento causante de la enfermedad acostumbra a ir seguido de una mejoría o, incluso, de la desaparición de los síntomas. Cuando el medicamento causante no se suspende, los tratamientos de la psoriasis suelen ser poco o nada eficaces. A continuación se describen algunos grupos de fármacos que se han asociado al riesgo de psoriasis.

■ Hipotensores: bloqueantes β-adrenérgicos, IECA, ARA II

Los **bloqueantes β-adrenérgicos** pueden causar o, sobre todo, agravar una psoriasis, sea cuál sea la vía de administración, incluida la vía ocular.³ Se han descrito formas pustulosas palmoplantares y eritrodérmicas. El tiempo de aparición de la enfermedad a veces es largo (hasta 12 meses después del inicio del tratamiento). No se conoce su etiopatogenia, pero se han propuesto algunas hipótesis, como una reacción de hipersensibilidad retardada, una alteración de la transformación

de los linfocitos y una disminución de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intraepidérmico con el aumento consiguiente de la proliferación de células epidérmicas.⁴

Los **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)** también se han relacionado con casos de inducción o de exacerbación de psoriasis, después de 6 semanas por término medio desde el inicio del tratamiento. Un análisis de las 100 notificaciones espontáneas de psoriasis asociada a IECA incluidas en la base de datos de farmacovigilancia en Francia entre 1985 y 2018, y de 21 casos publicados, muestra que el riesgo de psoriasis es un efecto de clase, el tiempo de inicio es de menos de un año y, en la mayoría de los casos, las lesiones se resuelven al retirar el fármaco.⁵

Los **antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II)** también pueden inducir o exacerbar una psoriasis. De los 115 casos notificados en Francia entre 1995 y 2005 de efectos adversos para ARA II, un 15% eran psoriasis.¹ Hasta diciembre del 2018, 100 notificaciones de psoriasis registradas en la base de datos de farmacovigilancia se han asociado a ARA II. Las lesiones acostumbra a aparecer durante el primer año de exposición y se resuelven al retirar el fármaco.⁶

Se han descrito algunos casos de reacciones cutáneas psoriasiformes en pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio.⁷

■ Litio

El **litio**, un estabilizante del humor utilizado en el trastorno bipolar, puede causar –o sobre todo exacerbar– una psoriasis después de meses de tratamiento. Puede cursar en forma de psoriasis en placas, pustulosa, eritrodérmica, o de artritis psoriásica y, recientemente, también se ha descrito algún caso de lineal.⁸ Cuando se continúa el tratamiento, la psoriasis no responde a los tratamientos habituales mientras que, si se retira, las lesiones se resuelven completamente o retornan a su estado inicial en unos 6 meses. Pueden reaparecer al reintroducir el litio.

En un estudio de casos y controles realizado a partir de una base de datos de prescripción de atención primaria del Reino Unido, el uso de litio a largo plazo se asoció a un aumento del riesgo de psoriasis incidente (OR=1,68; IC95% 1,18-2,39), en comparación con el del grupo de control.⁹

■ Antiinfecciosos: antipalúdicos, terbinafina, interferones

Los antipalúdicos, como la **cloroquina**, se han asociado raramente a inducción o agravación de psoriasis, en algunos casos pustulosa o eritrodérmica. El periodo de aparición varía de entre semanas a algunos meses desde el inicio del tratamiento, con resolución de las lesiones al retirar el fármaco. También se ha descrito

un caso de psoriasis invertida (afecta zonas intertriginosas, pliegues de flexión, palma de las manos, planta de los pies e ingles) en una paciente con artritis reumatoide tratada con hidroxicloquina.¹⁰

Los **interferones**, utilizados sobre todo como antivíricos, se asocian a efectos adversos cutáneos frecuentes, entre los cuales se incluye la psoriasis.^{2,11} También se han notificado casos de artritis psoriásica.

Los antifúngicos, como **terbinafina** o **itraconazol**, se han asociado a casos de inducción o de agravación de psoriasis, sobre todo pustulosa, que se han resuelto con la retirada del fármaco.¹²

Se han descrito algunos casos de psoriasis en pacientes tratados con tetraciclina.¹³

■ Anti-TNF- α

Los **anti-TNF- α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o golimumab) son inmunosupresores utilizados, entre otros, para el tratamiento de la psoriasis. En pacientes tratados para otras situaciones, se pueden asociar paradójicamente a un primer brote de psoriasis –en concreto pustuloso–, que incluye la afectación palmoplantar y que puede motivar el ingreso en el hospital. También pueden causar artritis psoriásica. El tiempo de aparición del cuadro puede variar, pero acostumbra a producirse durante el primer año de tratamiento y mejora con la retirada del fármaco.¹⁴

La notificación de algunos casos de psoriasis en pacientes tratados con anti-TNF- α permitió detectar este efecto adverso. Una recopilación de los efectos adversos de los anti-TNF- α notificados a la Administración Americana de Alimentos y Fármacos (FDA) en el 2009 identificó 69 primeros brotes de psoriasis, 17 de los cuales eran de psoriasis pustulosa y 15 de palmoplantares, en pacientes tratados con un anti-TNF- α por una afectación diferente a la psoriasis o una artritis psoriásica. De estos casos, 2 eran niños y 12 requirieron ingreso.¹⁵

En un estudio de cohortes a partir de una base de datos de seguro médico coreano se compararon 7.491 pacientes sin antecedentes de psoriasis tratados con adalimumab, etanercept o infliximab por una espondilitis anquilosante, con el mismo número de pacientes tratados por el mismo trastorno con un inmunosupresor no biológico.¹⁶ Un 1,8% de los pacientes tratados con un anti-TNF- α presentaron un primer brote de psoriasis o una psoriasis pustulosa palmoplantar, en comparación con un 1,1% de los pacientes del otro grupo. Después de ajustar por varios factores de confusión –por ejemplo, la toma de otros medicamentos que podrían ser la causa–, en los pacientes tratados con un anti-TNF- α el riesgo de aparición de psoriasis era casi 2 veces más alto y el riesgo de psoriasis pustulosa palmoplantar de aproximadamente 9 veces más alto.

Los autores del estudio anterior realizaron otro estudio de cohortes a partir de la misma base de datos en pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). Se compararon 5.428 pacientes tratados con un anti-TNF- α (adalimumab o infliximab) con 10.856 pacientes que no habían recibido anti-TNF- α .¹⁷ En los pacientes tratados, el riesgo de psoriasis también era del doble: el de pustulosis palmoplantar, 9 veces más alto, y el de artritis psoriásica, 3 veces más alto.

■ Otros inmunosupresores

Otros inmunosupresores como **abatacept**,¹⁸ **rituximab**,¹⁹ **vedolizumab**²⁰ y **leflunomida**²¹ se han asociado a algunos casos de psoriasis y exacerbaciones de psoriasis. En dos casos la retirada de leflunomida comportó una resolución del cuadro y, su reintroducción, una nueva exacerbación.

Otro fármaco –**ustekinumab**–, aprobado para el tratamiento contra la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, puede agravar paradójicamente una psoriasis. De entre 100 notificaciones recibidas en Francia entre 2009 y 2013 por ustekinumab, había 18 casos de trastornos cutáneos graves, más de la mitad de los cuales eran brotes de psoriasis (dos pustulosas y una eritrodérmica).¹

El **efalizumab**, fármaco retirado del mercado el año 2009 por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados por una psoriasis, había causado agravación de psoriasis en un 3,2% de los pacientes tratados en ensayos clínicos.²² La mayoría de casos que motivaron ingreso se produjeron después de retirar el fármaco, por efecto rebote.

Se han notificado casos de psoriasis de novo (incluida la psoriasis pustulosa) y de empeoramiento de una psoriasis preexistente durante el uso de **teriflunomida**. Se tendría que considerar la retirada del tratamiento y valorar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco teniendo en cuenta la enfermedad y el historial médico del paciente.²³

Por otra parte, la retirada súbita de un **corticoide** administrado por vía oral o tópica puede causar un brote de psoriasis por efecto rebote.

■ Antitumorales

Los anticuerpos monoclonales inmuoestimulantes que actúan sobre el receptor PD-1, como **nivolumab**, **pembrolizumab** y **avelumab**, y los anti-CTLA-4, como **ipilimumab**, se asocian a numerosos efectos adversos inmunológicos entre los cuales se incluye la psoriasis.²⁴ El **sorafenib**, un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) autorizado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales y el carcinoma diferenciado de tiroides, también se ha relacionado con casos de psoriasis.²⁵

Raramente se han notificado casos atribuibles a los inhibidores de la tirosina cinasa como, por ejemplo, imatinib, interleucina-2 y talidomida. También se han descrito algunos casos de exacerbación de psoriasis atribuibles a imiquimod, un citotóxico utilizado por vía cutánea en el carcinoma basocelular superficial, condilomas y algunas queratosis actínicas.

■ Otros

El **bupropión**, utilizado en la deshabituación del tabaco y en la depresión, se ha visto implicado en varios casos de exacerbaciones de psoriasis y en la aparición de psoriasis eritrodérmica o pustulosa que ha motivado ingreso hospitalario.² Más raramente se han notificado algunos casos de psoriasis o de agravamiento de psoriasis con AINE, antiepilépticos como lamotrigina, DIU con levonorgestrel, filgrastim, fluoxetina, safinamida y melatonina.¹

■ Conclusión

En caso de aparición o agravamiento de una psoriasis, o de su resistencia al tratamiento, hay que pensar en el papel de algún fármaco que tome el paciente como posible implicado. Se tiene que valorar la retirada del fármaco según la gravedad de los trastornos cutáneos, del malestar que ocasionan, de la relación beneficio-riesgo de este fármaco y de las soluciones de sustitución eventuales.

La **notificación** al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña de cualquier sospecha de psoriasis en un paciente tratado nos ayudará a conocer mejor la epidemiología y los fármacos implicados.

Bibliografía

1. Psoriasis d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*. 2019;39(432):745-49.
2. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94.
3. Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E, Pedemonte-Sarrias E, Mir-Bonafé M, Mir-Bonafé JM, Piquero-Casals J, et al. Psoriasis precipitated by timolol eye drops. A series of eight cases. *Australas J Dermatol*. 2020; 61:e91-e93.
4. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Exp Ther Med*. 2019;18:955-59.
5. Azzouz B, Morel A, Kanagaratnam L, Herlem E, Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf*. 2019;42:1507-13.
6. Azzouz B, Abou Taam M, Morel A, Trenque T. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:853-57.
7. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasisform eruptions. *J Dermatol*. 1993;20:279-86.
8. Garg S, Kumar A, Bhalla M, Kaur A, Punia RPS. Lithium-induced Linear Psoriasis: A Rare Presentation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12:38-39.
9. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:134-40.
10. Ullah A, Zeb H, Khakwani Z, Murphy FT. Hydroxychloroquine-induced inverse psoriasis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2).
11. Mendieta KL, Irfan M, Fernandez Faith E. Interferon-alpha induced psoriasis in a teenager. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:e136-e137.
12. Chiu HY, Chang WL, Tsai TF, Tsai YW, Shiu MN. Risk of Psoriasis Following Terbinafine or Itraconazole Treatment for Onychomycosis: A Population-Based Case-Control Comparative Study. *Drug Saf*. 2018;41:285-95.

13. Tsai YC, Tsai TF. A review of antibiotics and psoriasis: induction, exacerbation, and amelioration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:981-89.
14. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57:1521-32.
15. Anti-TNF alpha: psoriasis (suite). *Rev Prescrire*. 2019;39(425):187.
16. Bae JM, Kwon HS, Kim GM, Park KS, Kim KJ. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1001-1003.e2.
17. Bae JM, Lee HH, Lee BI, Lee KM, Eun SH, Cho ML, et al. Incidence of psoriasiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:196-205.
18. Ueda-Hayakawa I, Nguyen Thi Hong C, Ueki Y, Kambe N, Okamoto H. Psoriatic skin lesions induced by abatacept: Case report and review of the published work. *J Dermatol*. 2017;44:845-46.
19. Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2013;33:2927-30.
20. Sody E, Körber A. Psoriasis Induced by Vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:E9-E11.
21. Léflunomide: psoriasis, lupus. *Rev Prescrire*. 2013;33(354):268.
22. Leucoencefalopatia multifocal progressiva: un efecte advers greu. *Butll Farmacovigilància Catalunya*. 2009;7:5-6. Disponible en línia en: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butllet_i_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_vo7_n2.pdf>
23. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de septiembre de 2019. Disponible en línia en: <<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2019-boletinMensual/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-septiembre-de-2019/>>
24. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2018;10:190-97.
25. Ensslin CJ, Kao PH, Wu MY, Chang YY, Kuo TT, Hsieh CH, et al. Psoriasiform drug eruption secondary to sorafenib: case series and review of the literature. *Cutis*. 2019;104:E11-E15.

Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p>▼Picato® (ingenol mebutato): suspensión de la comercialización, como medida de precaución, hasta la finalización de la evaluación europea, en curso (17 de enero de 2020) Alerta de seguridad con referencia 2020002</p>	<p>Se han notificado casos de carcinoma escamoso en pacientes tratados con ingenol mebutato. También se ha observado una incidencia más elevada de cáncer cutáneo en varios estudios clínicos.</p> <p>El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha seguido el perfil de riesgo de Picato® desde su autorización y, en concreto, el riesgo potencial de desarrollar cáncer cutáneo asociado a su administración. Actualmente, se están evaluando los datos más recientes y la información acumulada relacionada con este riesgo –procedente de ensayos clínicos, estudios no clínicos y notificación de sospechas de reacciones adversas– para determinar el riesgo de cáncer cutáneo con el uso de ingenol mebutato.</p> <p>Por otra parte, los resultados de un estudio reciente indican que la eficacia de Picato® es moderada, no se mantiene en el tiempo y que sería inferior a la de los tratamientos alternativos utilizados en el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos.</p> <p>Con la información disponible, el PRAC ha concluido que la relación beneficio-riesgo de Picato® es desfavorable y recomienda la suspensión de su comercialización.</p>	<p>Hasta que no finalice la evaluación, se ha considerado necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No iniciar nuevos tratamientos y valorar alternativas terapéuticas. • No dispensar el medicamento e informar a los pacientes de que tienen que ir a su médico. • Informar a los pacientes de que, ante la aparición de nuevas lesiones, consulten con su médico. • Los pacientes en tratamiento tienen que suspender el uso de Picato® y consultar con su médico para valorar el tratamiento alternativo más adecuado.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>