

# Uso de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral en las enfermedades autoinmunes: situación actual



Daniel Sánchez Cano, José Luis Callejas Rubio y Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

**El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa cumple un papel fundamental en los procesos inflamatorios y en la respuesta del sistema inmunitario. Así pues, su bloqueo con los llamados fármacos anti-TNF (infiximab, etanercept y adalimumab) se ha convertido en un arma fundamental en el control de diversas enfermedades como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis. No obstante, otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias también podrían beneficiarse, al menos desde un punto de vista teórico, de este tipo de fármacos. Esta revisión pretende evaluar los usos no incluidos en la ficha técnica de los anti-TNF en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.**

*Palabras clave:* Anti-TNF. Enfermedades autoinmunes. Enfermedades inflamatorias.

Current state of anti-tumor necrosis factor therapy in autoimmune diseases

**Tumor necrosis factor (TNF) alpha plays a central role in both the inflammatory response and that of the immune system. Thus, its blockade with the so-called anti-TNF agents (infiximab, etanercept and adalimumab) represents an important tool for the management of a variety of disorders, such as rheumatoid arthritis, the spondyloarthropathies, inflammatory bowel disease and psoriasis. Nonetheless, theoretically, some other autoimmune and inflammatory disorders may benefit from these agents. We intend to update on these off-label uses of anti-TNF blockers in this review.**

*Key words:* Anti-TNF. Autoimmune diseases. Inflammatory diseases.

El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa es una citocina versátil, que desempeña un papel fundamental en el desarrollo, la homeostasis y las respuestas adaptativas del sistema inmunitario. De hecho, es fundamental en el inicio y mantenimiento de la inflamación en múltiples enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. El TNF $\alpha$  es liberado por macrófagos, monocitos y linfocitos T, además de otras células, como queratinocitos y células dendríticas, y puede encontrarse tanto en forma soluble como unido a la membrana celular<sup>1-3</sup>.

El mejor conocimiento de la patogenia de los trastornos autoinmunitarios ha llevado a la búsqueda de nuevas dianas para su tratamiento. Así, los tratamientos biológicos, llamados de este modo porque se sintetizan a partir de organismos vivos, pueden concebirse para actuar específicamente sobre mediadores inflamatorios específicos, entre ellos el TNF, ofreciendo, de este modo, la posibilidad de reforzar o incluso sustituir los tratamientos inmunodepresores habituales<sup>1,3</sup>.

En la actualidad hay 3 fármacos anti-TNF disponibles en el mercado: infliximab, etanercept y adalimumab (tabla 1). El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico del isotipo inmunoglobulina (Ig) G<sub>1</sub>, con una región constante humana y otra variable murina, que se une y neutraliza las formas soluble y transmembranaria del TNF $\alpha$  (pero no del TNF $\beta$ ). Se administra por vía intravenosa de forma ambulatoria, con escasas reacciones graves a la infusión, si bien se ha informado del desarrollo de anticuerpos frente al infliximab (con una incidencia variable desde el 15 hasta más del 50%), los cuales se han asociado a una eficacia menor y a una mayor tasa de reacciones a la infusión. Con el objetivo de evitar la aparición de estos anticuerpos, se asocia en muchos casos (como en la artritis reumatoide) metotrexato a dosis inferiores a las empleadas en la práctica clínica habitual<sup>1,3</sup>. El etanercept es un receptor soluble del TNF humano, obtenido por tecnología de ADN recombinante mediante la fusión de la región extracelular de 2 receptores del TNF tipo II y la región Fc de la IgG<sub>1</sub> humana. El etanercept se une al TNF $\alpha$  y al TNF $\beta$  solubles en plasma y los deja biológicamente inactivos. Su administración es subcutánea, una o 2 veces a la semana. Se han descrito reacciones en la zona de inyección hasta en el 40% de los casos y presencia de anticuerpos frente al etanercept en menos del 10%, si bien no se ha observado una eficacia menor<sup>1,3</sup>. Por último, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal del isotipo IgG<sub>1</sub> completamente humano, específico frente al TNF $\alpha$ , que se fija tanto a su forma transmembranaria como a la soluble. Se administra de forma subcutánea cada 2 semanas. Al ser el más nuevo de los anti-TNF, los datos sobre efectos secundarios e incidencia de anticuerpos frente al fármaco y su significado son escasos<sup>3</sup>.

El uso de estos 3 fármacos está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), la AR juvenil, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa<sup>3-6</sup>. Sin embargo, estos fármacos anti-TNF se han empleado en gran cantidad de enfermedades autoinmunes en casos resistentes a tratamientos convencionales, o por efectos secundarios a éstos, como consecuencia de la inquietud médica por probar nuevos tratamientos en los casos en que parecen haberse agotado todas las opciones terapéuticas. El objetivo de esta revisión es evaluar estos usos fuera de ficha técnica a partir de la bibliografía publicada al respecto y nuestra propia experiencia.

## Enfermedades dermatológicas

### Pioderma gangrenoso

Los datos existentes en cuanto al empleo del infliximab en el pioderma gangrenoso indican que es un tratamiento eficaz<sup>3,4,7</sup>. Si bien la mayoría de los casos publicados tienen que ver con el pioderma gangrenoso en el contexto de la

Correspondencia: Dr. D. Sánchez Cano.  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio.  
Avda. Dr. Olóriz, 16. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: danifilax@gmail.com

Recibido el 28-11-2007; aceptado para su publicación el 1-2-2008.

TABLA 1

**Características de los diferentes agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)**

	<b>Infliximab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Adalimumab</b>
Clase	Anticuerpo monoclonal frente al TNF $\alpha$	Receptor soluble del TNF	Anticuerpo monoclonal frente al TNF $\alpha$
Composición	Anticuerpo quimérico	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal recombinante
Origen	Humano y murino	Humano	Humano
Mecanismo de acción	Unión al TNF $\alpha$ soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento	Unión al TNF $\alpha$ y TNF $\beta$ solubles en plasma	Unión al TNF $\alpha$ soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento
Dosis	3-5 mg/kg de peso las semanas 0, 2 y 6; después, cada 4-8 semanas	25-50 mg 1 o 2 veces en semana	40 mg cada 2 semanas
Vía de administración	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea

enfermedad inflamatoria intestinal, los casos tanto idiopáticos como asociados a otros procesos también presentan buena respuesta al infliximab. Brooklyn et al<sup>8</sup>, en un estudio con 30 pacientes aleatorizado y controlado, encontraron que el infliximab era superior a placebo, independientemente de que hubiese enfermedad inflamatoria intestinal asociada (19 pacientes) o no. Los datos respecto al etanercept son más limitados. Se ha comunicado un caso de falta de respuesta al etanercept tras la retirada de infliximab por reacción anafiláctica<sup>3</sup>, si bien hay otros 6 casos en que se informa de buena respuesta (3 de ellos en el contexto de AR)<sup>9,10</sup>. El caso antes mencionado con reacción anafiláctica al infliximab<sup>3</sup> respondió posteriormente al adalimumab. En relación con el adalimumab, se ha comunicado otro caso de pioderma gangrenoso que apareció en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal que estaba siendo tratada con infliximab, y que tuvo una respuesta favorable a aquél<sup>11</sup>, además de otro caso en que fue el primer y único anti-TNF empleado, y en el que también se obtuvo la curación completa<sup>3</sup>.

*Eritema nudoso*

La experiencia en el uso de anti-TNF en el eritema nudoso es muy escasa. Se limita fundamentalmente a 3 casos tratados con infliximab en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal activa, con una buena respuesta<sup>12-14</sup>. Nuestro grupo ha empleado con éxito adalimumab en 3 casos de eritema nudoso crónico refractario, uno de ellos publicado recientemente<sup>15</sup>. En la literatura médica se recoge otro caso en el que se administró etanercept, también con buen resultado<sup>16</sup>.

*Pénfigo*

Sólo se han descrito 2 casos de tratamiento con infliximab del pénfigo vulgaris. En uno de ellos hubo un buen control inicial, pero tuvo que retirarse el fármaco por aparición de un herpes zóster; sin embargo, el paciente respondió al tratamiento inmunodepresor (micofenolato de mofetilo) al presentar una recidiva 4 meses después<sup>17</sup>. En el otro, las lesiones desaparecieron por completo a la 22 semanas, si bien se produjo una recaída en la semana 79, lo que llevó a retirar el tratamiento con infliximab<sup>18</sup>. El tratamiento con etanercept en el pénfigo vulgaris ha tenido mejores resultados, al igual que en el pénfigo foliáceo, aunque la experiencia actual es también escasa<sup>19-21</sup>. Finalmente, el adalimumab se ha empleado con éxito en un caso de pénfigo IgA<sup>22</sup>.

*Penfigoide*

Hasta la fecha se han comunicado 6 casos de penfigoide (cicatricial y ampoloso) tratados con etanercept<sup>23-26</sup> y uno cicatricial tratado con infliximab<sup>27</sup>, todos ellos con buena respuesta. No hay datos de tratamiento con adalimumab en el penfigoide.

**Enfermedades oftalmológicas**

Los resultados de estudios en modelos experimentales animales y estudios en humanos indican que el TNF puede desempeñar un papel en la inflamación ocular. Así, la inyección intravítrea de TNF en conejos y ratas de Lewis induce el desarrollo de uveítis. Del mismo modo, se han detectado valores elevados de TNF en suero y/o humor acuoso de pacientes con uveítis, en comparación con controles. Sobre la base de estas observaciones, el tratamiento con bloqueo del TNF se ha empleado en la enfermedad inflamatoria ocular, tanto aislada como asociada a enfermedad sistémica<sup>1</sup>, y, si bien la evidencia existente es limitada, sí indica que el infliximab parece tener una mayor eficacia que el etanercept en el tratamiento de la inflamación ocular<sup>28</sup>.

Los casos y series de casos publicados indican que el infliximab puede ser beneficioso en la uveítis y en la escleritis idiopáticas, además de la coriorretinitis en perdigonada y el edema macular quístico crónico. La administración de infliximab también se ha mostrado beneficiosa en casos aislados de escleritis asociada a AR, artritis idiopática juvenil (AIJ), granulomatosis de Wegener y vasculitis sistémica primaria. Los datos existentes sobre el uso de infliximab en la uveítis asociada a AIJ son prometedores, mientras que los referidos al etanercept son contradictorios. En cuanto a la uveítis asociada a espondiloartropatías y enfermedad de Crohn, el infliximab se ha mostrado eficaz en los casos y series de casos publicados<sup>4,28</sup>. Braun et al<sup>29</sup>, que revisaron los resultados de diversos estudios abiertos y estudios controlados con placebo de pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con infliximab o etanercept, detectaron una reducción de la incidencia de los brotes, con un efecto más acentuado (aunque no significativo) en los pacientes tratados con infliximab. Los datos referidos a la uveítis asociada a la enfermedad de Behçet y la sarcoidosis se revisarán más adelante. Por otro lado, el etanercept parece que puede mejorar la oftalmopatía de Graves<sup>30</sup>. En cuanto al adalimumab, se ha empleado fundamentalmente en la uveítis infantil. Vázquez-Cobián et al<sup>31</sup> trataron a 14 niños con uveítis (9 asociadas a AIJ y 5 idiopáticas) y obtuvieron reducción de la inflamación en un 80,8% de los ojos. Igualmente, el adalimumab fue efectivo en 16 de 18 niños con uveítis (17 asociadas a AIJ y un caso sin procesos subyacentes) tratados por Biester et al<sup>32</sup>. Dado que el mecanismo de acción del adalimumab es similar al del infliximab, cabría suponer resultados similares con aquél. De hecho, en un estudio retrospectivo con 43 pacientes con espondiloartropatía tratados con anti-TNF se observó que aquéllos en tratamiento con anticuerpos anti-TNF (infliximab o adalimumab) presentaban menor tasa de brotes de uveítis, mientras que el etanercept no parecía disminuirla<sup>33</sup>.

## Enfermedades otorrinolaringológicas

Los datos existentes con respecto al uso de anti-TNF en la sordera neurosensorial se refieren sobre todo al etanercept y son contradictorios<sup>34-37</sup>. El infliximab se ha empleado con instilación directa en el oído interno, con aparente efecto beneficioso<sup>38</sup>.

## Vasculitis

### *Vasculitis asociadas a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos*

Varios ensayos clínicos en pacientes con vasculitis sistémicas, entre ellas la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica, además de casos clínicos, han encontrado que el infliximab es potencialmente capaz de inducir y mantener la remisión en la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica, si bien la aparición de infecciones como efecto secundario ha sido importante<sup>3,39-43</sup>. El empleo de etanercept, en cambio, no parece justificado tras los resultados del ensayo WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial)<sup>44</sup>, en el que se concluyó que dicho fármaco no es efectivo para mantener la remisión en la granulomatosis de Wegener, pues no se encontraron diferencias en la inducción de remisión ni en la prevención de brotes frente a placebo, además de detectarse una tasa elevada de complicaciones secundarias al tratamiento. En cuanto al síndrome de Churg-Strauss, hasta la fecha se ha tratado a un paciente con etanercept y a 2 con infliximab, con buenos resultados<sup>45</sup>. No hay datos de uso de adalimumab en este tipo de vasculitis.

### *Panarteritis nudosa*

Se han comunicado 3 casos de panarteritis nudosa tratados con infliximab (uno de ellos en su forma cutánea en un adolescente)<sup>46-48</sup> y otro con etanercept (también en un adolescente), con buenos resultados en todos ellos<sup>49</sup>.

### *Enfermedad de Behçet*

La evidencia existente en la actualidad sobre el uso de anti-TNF en la enfermedad de Behçet indica que el infliximab es efectivo en la inflamación ocular (sobre todo en uveítis posterior con riesgo grave de pérdida de visión), así como en las extraoculares. El etanercept, en cambio, parece tener mejores resultados en las manifestaciones mucocutáneas y articulares, si bien no hay datos disponibles sobre su efecto en la inflamación ocular. Un grupo de expertos en enfermedad de Behçet reunidos en mayo de 2006<sup>50</sup> propone considerar el empleo del infliximab en pacientes con 2 o más brotes de uveítis posterior al año, pérdida de agudeza visual secundaria a edema macular quístico crónico, enfermedad del sistema nervioso central activa y refractaria, pacientes seleccionados con inflamación intestinal o pacientes con manifestaciones articulares o mucocutáneas que afectan considerablemente la calidad de vida (en quienes también podría emplearse el etanercept). En caso de uveítis posterior bilateral con grave amenaza de pérdida de visión, puede administrarse una dosis única de infliximab con el fin de prevenir un daño irreversible en la retina, con pérdida de agudeza visual permanente, para después continuar con el tratamiento inmunodepresor habitual. Recientemente el uso de infliximab se ha aprobado en Japón para casos de enfermedad de Behçet con uveorretinitis refractaria a tratamiento habitual. Los datos referentes al adalimumab, de nuevo, son limitados; sin embargo, al tener un mecanismo de acción similar al del infliximab, es de esperar que se obtengan los

mismos resultados. De hecho, los casos descritos en la literatura médica corresponden sobre todo a pacientes que tuvieron que abandonar el infliximab por efectos secundarios o dificultad para el cumplimiento del tratamiento intravenoso, sin que se produjese pérdida de eficacia al cambiar al adalimumab<sup>51,52</sup>.

### *Arteritis de células gigantes*

Varios casos de arteritis de células gigantes tratados con infliximab invitan a pensar en un posible papel de éste en el tratamiento de dicho trastorno. Sin embargo, un estudio reciente con 44 pacientes recién diagnosticados de arteritis de células gigantes en remisión inducida con glucocorticoides no encontró ningún beneficio del infliximab como tratamiento de mantenimiento frente a placebo<sup>53-57</sup>. Se han comunicado además sendos casos de tratamiento con éxito de arteritis de células gigantes con etanercept y adalimumab<sup>58,59</sup>.

### *Otras vasculitis*

Se ha comunicado el empleo con éxito de anti-TNF en casos de arteritis de Takayasu, síndrome de Cogan, vasculitis asociada a crioglobulinemia mixta, enfermedad de Kawasaki, vasculitis asociada a AR, vasculitis leucocitoclástica y vasculitis asociada al síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del TNF<sup>3,60</sup>.

## Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis

La participación del TNF $\alpha$  en la formación del granuloma sarcoide, junto con el empleo exitoso de otros inmunomoduladores que inhiben el TNF $\alpha$  como la pentoxifilina y la talidomida, ha llevado al uso de los anti-TNF en numerosos afectados de sarcoidosis. La mayoría de ellos recibió tratamiento con infliximab y, mientras que la afectación cutánea parece ser la que mejor responde, los resultados en la afectación pulmonar son más modestos. Se ha comunicado igualmente buena respuesta al infliximab en otro tipo de afectación, como uveítis, neuropatía óptica, neurosarcoidosis, afectación cardíaca y afectación hepática<sup>3,9,28,61-66</sup>. En cambio, los resultados del etanercept no son nada esperanzadores, al igual que ocurre en otras enfermedades granulomatosas<sup>3,28,61</sup>. En cuanto al adalimumab, si bien la experiencia es limitada, con 2 casos de afectación cutánea y otro con afectación sistémica (publicado por nuestro grupo), se está pendiente de los resultados de 2 estudios para evaluar su eficacia en la afectación pulmonar y en la cutánea, respectivamente<sup>3,61,67</sup>.

## Enfermedades sistémicas

### *Lupus eritematoso sistémico*

El papel de los anti-TNF en el lupus eritematoso sistémico (LES) sigue siendo controvertido. Por un lado, en pacientes con LES activo se han encontrado valores sanguíneos elevados de TNF $\alpha$ , que se han relacionado con la actividad de la enfermedad. Es más, el TNF $\alpha$  se expresa en biopsias cutáneas de pacientes con lupus cutáneo subagudo y en biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica, donde además se asocia con la actividad renal<sup>9,68</sup>. Con este potencial terapéutico, el infliximab y el etanercept se han empleado en varios pacientes, con efecto beneficioso, sobre todo en la afectación renal, articular y cutánea<sup>9,69-71</sup>. Por otro lado, es bien conocida la aparición de autoanticuerpos e incluso de síndrome seudolúpico tras el empleo de anti-TNF, sobre

todo en pacientes con AR<sup>68,69</sup>. En una revisión de todos los casos de autoinmunidad asociada al tratamiento con anti-TNF publicados hasta diciembre de 2006, Ramos-Casals et al<sup>72</sup> hallaron 92 casos de LES o síndrome seudolúpico, de los que 77 presentaban AR con anterioridad. El 44% de los pacientes había recibido infliximab; un 40%, etanercept, y el 16% restante, adalimumab. La manifestación más frecuente fue la positividad de autoanticuerpos (94%), seguida de las afectaciones cutánea (89%) y musculoesquelética (39%). Sin embargo, tras retirar los casos en que había datos clínicos o analíticos previos indicativos de lupus, sólo un tercio de los pacientes cumplían 4 o más criterios clasificatorios de LES. El verdadero significado de estas observaciones aún está por aclarar, ya que la mayor parte de los pacientes estaban diagnosticados previamente de AR y otros incluso presentaban manifestaciones previas de un posible lupus subclínico.

#### *Síndrome de Sjögren*

En el síndrome de Sjögren primario se ha encontrado un aumento de expresión del TNF $\alpha$  y del receptor del TNF en biopsias de glándulas salivales labiales. De este modo, se han publicado varios casos y breves series de casos con resultados favorables tras el tratamiento con infliximab. Sin embargo, 2 estudios aleatorizados y controlados y otro no controlado no han encontrado ningún efecto beneficioso del infliximab o el etanercept en el síndrome de Sjögren<sup>69,73-75</sup>.

#### *Esclerodermia*

Son escasos los datos sobre el empleo de los anti-TNF en la esclerodermia. Se refieren sobre todo al etanercept e indican un aparente efecto beneficioso, sobre todo en la afectación articular<sup>3,76</sup>.

#### *Dermatomiositis/polimiositis*

El hallazgo de una expresión elevada del TNF $\alpha$  en biopsias musculares de pacientes con miopatía inflamatoria, así como valores elevados de su receptor soluble y una posible asociación a un polimorfismo de -308A TNF, hace pensar en un posible papel del TNF $\alpha$  en la patogenia de la dermatomiositis/polimiositis<sup>77</sup>. Como consecuencia, su bloqueo se ha presentado como una atractiva herramienta en el tratamiento de la dermatomiositis/polimiositis. El infliximab se ha empleado con buena respuesta en varios casos de dermatomiositis/polimiositis, tanto refractarios al tratamiento habitual como de primera línea<sup>77-85</sup>. En cambio, los resultados de un estudio llevado a cabo por Grundtman et al<sup>86</sup> con 12 enfermos con miopatía inflamatoria tratados con infliximab no fueron tan buenos, sobre todo en relación con los efectos secundarios, si bien 3 de los pacientes presentaban miopatía por cuerpos de inclusión. Los datos relativos al etanercept son más escasos y, además, contradictorios<sup>84,87-89</sup>. También se ha comunicado la posible inducción de miopatía inflamatoria en relación con el uso de anti-TNF<sup>90,91</sup>. No hay datos publicados sobre el uso de adalimumab en estos procesos.

#### **Otros procesos**

Los fármacos anti-TNF se han empleado en otros procesos. Así, el hallazgo de un incremento de la producción de TNF $\alpha$  en biopsias óseas de pacientes con síndrome SAPHO (acrónimo de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) ha llevado al empleo de infliximab y etanercept en este síndrome, con buenos resultados, sobre todo osteoarticula-

res<sup>92-95</sup>. Nuestro grupo también ha tratado con infliximab un caso de SAPHO, con buenos resultados (en prensa). El infliximab se ha usado asimismo en un amplio número de casos de hidrosadenitis supurativa, inicialmente en el contexto de enfermedad de Crohn, pero luego también aislados, con buena respuesta en la mayoría de los casos, al igual que ha ocurrido en los pocos casos tratados con etanercept y con adalimumab (uno de ellos asociado a artritis seronegativa)<sup>96-109</sup>. Asimismo, también hemos tenido la oportunidad de tratar un caso de hidrosadenitis supurativa y síndrome nefrótico asociado, con una excelente respuesta al infliximab (en prensa). Los 3 agentes anti-TNF se han empleado además en la artritis reactiva, y el infliximab y el adalimumab en un caso de síndrome de Melkersson-Rosenthal (se cambió a adalimumab por efectos secundarios con infliximab, sin pérdida de eficacia), con resultados positivos<sup>110-113</sup>.

Por último, en la amiloidosis secundaria, que puede surgir como complicación en todos los procesos descritos en esta revisión, parece que los anti-TNF pueden interferir en la formación de fibrillas (yododoxorrubicina y sulfatos de bajo peso molecular). Así, se han comunicado numerosos casos de mejoría de la amiloidosis secundaria (fundamentalmente con afectación renal) en el contexto de procesos como AR, enfermedad de Crohn y psoriasis. Incluso se ha comunicado cierta respuesta en una serie de 16 pacientes con amiloidosis primaria tratados con etanercept<sup>114-124</sup>.

#### **Seguridad de los antagonistas del factor de necrosis tumoral**

Los efectos secundarios de los anti-TNF más comunicados han sido infecciones, enfermedades desmielinizantes, síndromes linfoproliferativos, reacciones alérgicas, desarrollo de autoinmunidad, hepatitis y aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva. Con respecto a la seguridad en el embarazo, los fármacos anti-TNF se encuentran en la categoría B. Se desconoce la seguridad de estos agentes en pacientes con hepatitis crónica B y C.

#### *Infecciones*

Como era previsible, dado el mecanismo de acción de estos fármacos, se ha descrito el desarrollo de infecciones oportunistas con el uso de anti-TNF. En concreto, se ha detectado un incremento de la incidencia de tuberculosis, que en la mayoría de los pacientes se presenta de forma diseminada o atípica. El mayor riesgo se ha descrito con el infliximab, seguido del etanercept y adalimumab. Por tanto, es necesario hacer un cribado exhaustivo de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF, e incluso tratar previamente una posible tuberculosis latente si se detectara; aun así, cabe la posibilidad de una nueva reactivación, que siempre habrá de tenerse en cuenta si aparecieran síntomas indicativos<sup>125</sup>. También se han descrito casos de histoplasmosis, aspergilosis, criptococosis y listeriosis en relación con el uso de infliximab<sup>1,3,92</sup>.

#### *Enfermedades desmielinizantes*

Existe el riesgo, aún no comprobado, de que los anti-TNF puedan exacerbar o inducir una enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, neuritis óptica), sobre todo el etanercept<sup>3,126,127</sup>.

#### *Neoplasias*

Se ha detectado un incremento de la incidencia de linfomas (de Hodgkin y no hodgkinianos) en los pacientes tratados

con anti-TNF, sobre todo con AR. Sin embargo, el hecho de que se dé en pacientes con un tipo de enfermedades que de por sí tienen un riesgo aumentado hace que este aspecto aún sea objeto de controversia. No hay evidencia de que aumenten el riesgo de tumores sólidos<sup>1,3,126</sup>.

### Reacciones alérgicas

Las reacciones locales en el lugar de inyección o a la infusión suelen ser de leves a moderadas y responden bien al tratamiento habitual. Se han descrito también reacciones alérgicas sistémicas y angioedema, incluso con adalimumab, a pesar de tratarse de un anticuerpo monoclonal completamente humano<sup>1,126,128</sup>.

### Autoinmunidad

Como ya se ha comentado, se ha observado la aparición de autoanticuerpos con el empleo de los anti-TNF, incluso con desarrollo de síndrome seudolúpico o LES. En el estudio de Ramos-Casals et al<sup>72</sup> se observaron 113 casos de vasculitis. El tipo más frecuentemente encontrado fue la vasculitis leucocitoclástica; la cuarta parte de estos pacientes presentaban afectación extracutánea. Además, 24 pacientes presentaron enfermedad pulmonar intersticial, si bien con un posible papel coadyuvante del metotrexato.

### Conclusiones

Los fármacos anti-TNF se han empleado ampliamente al margen de las indicaciones de la ficha técnica, si bien aún no hay estudios que avalen dicho uso. Con la literatura médica existente en la actualidad, los resultados son esperanzadores, sobre todo en relación con las manifestaciones oculares, cutáneas y articulares, no sólo en enfermedades en que ya hay una indicación previa de anti-TNF, sino también en las que no, como es el caso de la enfermedad de Behçet. En cuanto a los fármacos en sí, con el que mayor experiencia se tiene y se obtienen los mejores resultados en conjunto es el infliximab; el etanercept, además, no se ha mostrado útil en enfermedades granulomatosas, como ya se había observado en otras en que sí estaban indicados los anti-TNF, como la enfermedad de Crohn, lo cual podría deberse a su diferente composición y mecanismo de acción. Por otro lado, los datos en relación con el adalimumab son todavía escasos. No obstante, dado que su mecanismo de acción es similar al del infliximab, con la ventaja añadida de una vía de administración subcutánea (lo que permite que el paciente pueda administrárselo él mismo en su propio domicilio), su futuro es más que prometedor. Finalmente, el perfil de seguridad de estos agentes está aún por determinar de forma más específica mediante ensayos clínicos adecuados. Parece claro, no obstante, que hay un aumento de las infecciones oportunistas (sobre todo tuberculosis) e incluso desarrollo de autoinmunidad. Sin embargo, aspectos como la asociación con las enfermedades desmielinizantes y el desarrollo de síndromes linfoproliferativos están aún por aclarar.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kourbeti IS, Boumpas DT. Biological therapies of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:41-6.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Iaccarino L, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. *Autoimmun Rev*. 2005;4:144-52.
- Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:e55-e79.
- Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1424-9.
- Langley RG, Gupta AK, Cherman AM, Inniss KA. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1: review. *J Cutan Med Surg*. 2007;11:99-122.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641-57.
- Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol*. 2007;48:95-8.
- Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505-9.
- Kerns MJ, Graves JE, Smith DI, Heffernan MP. Off-label uses of biologic agents in dermatology: a 2006 update. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:226-40.
- Disla E, Quayum B, Cuppari GG, Pancorbo R. Successful use of etanercept in a patient with pyoderma gangrenosum complicating rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:50-2.
- Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, Anhalt GJ, Meyerle JH. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds*. 2006;5:e8.
- Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:150-4.
- Rahier JF, Lion L, Dewit O, Lambert M. Regression of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease after anti-tumour necrosis factor therapy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:376-9.
- Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:823-4.
- Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:408-10.
- Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skinmed*. 2007;6:197-9.
- Jacobi A, Shuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol*. 2005;153:448-9.
- Pardo J, Mercader P, Mahiques L, Sánchez-Carazo JL, Oliver V, Fortea JM. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2005;153:222-3.
- Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis*. 2004;74:245-7.
- Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol*. 2005;141:680-2.
- Gubinelli E, Bergamo F, Didona B, Annessi G, Atzori F, Raskovic D. Pemphigus foliaceus treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1107-8.
- Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap CM. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:541-3.
- Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:113-5.
- Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumour necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S121-S2.
- Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol*. 2006;142:1457-61.
- Prey S, Robert PY, Drouet M, Sparsa A, Roux C, Bonnetblanc JM, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:74-5.
- Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol*. 2006;142:1268-70.
- Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumour necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina*. 2007;27:399-413.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumour necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2447-51.
- Paridaens D, Van den Bosch WA, Van der Loos TL, Krenning EP, Van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19:1286-9.
- Vázquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006;149:572-5.
- Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:319-24.

33. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitides in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1631-4.
34. Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Autoimmune vestibulo-cochlear disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:184-9.
35. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;53:337-42.
36. Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol Neurotol.* 2005;26:903-7.
37. Street I, Jobanputra P, Proops DW. Etanercept, a tumour necrosis factor alpha receptor antagonist, and methotrexate in acute sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2006;120:1064-6.
38. Van Nijf F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2006;11:357-65.
39. Mukhtyar C, Luqmani R. Current state of tumour necrosis factor alpha blockade in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 4:31-6.
40. Svozikova P, Rihova E, Brichova M, Diblík P, Kuthan P, Poch T. Infliximab in the treatment of Wegener's granulomatosis: case report. *Cesk Slov Oftalmol.* 2006;62:280-6.
41. Hermann J, Reittner P, Scarpatetti M, Graninger W. Successful treatment of meningeal involvement in Wegener's granulomatosis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:691-2.
42. El-Shabravi Y, Hermann J. Anti-TNF alpha therapy in chronic necrotizing scleritis resistant to standard immunomodulatory therapy in a patient with Wegener's granulomatosis. *Eye.* 2005;19:1017-8.
43. Kleinert J, Lorenz M, Kostler W, Horl W, Sunder-Plassmann G, Soleiman A. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116:334-8.
44. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-61.
45. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology.* 2002;206:496-501.
46. Al-Bishri J, Le Riche N, Pope JE. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32:1371-3.
47. Wu K, Throssell D. A new treatment for polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1710-2.
48. Vega Gutiérrez J, Rodríguez Prieto MA, García Ruiz JM. Successful treatment of childhood cutaneous polyarteritis nodosa with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:570-1.
49. Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:219-22.
50. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease - review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:736-41.
51. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye.* 2007;21:824-5.
52. Van Laar JA, Missotten T, Van Daele PL, Jamnitski A, Baarsma GS, Van Hagen PM. Adalimumab: a new modality for Behcet's disease? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:565-6.
53. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2933-5.
54. Airo P, Antonioli CM, Vianelli M, Toniati P. Anti-tumour necrosis factor treatment with infliximab in a case of giant cell arteritis resistant to steroid and immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:347-9.
55. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Giannopoulos G. Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1116.
56. Uthman I, Kanj N, Atweh S. Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:109-10.
57. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621-30.
58. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, Emery P, McGonagle D. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:373-4.
59. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1353-5.
60. Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int.* 2007;27:493-5.
61. Denys BG, Boggaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond).* 2007;112:281-9.
62. Cruz BA, Reis DD, Araujo CA. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int.* 2007;27:1181-3.
63. Kobylecki C, Shaunak S. Refractory neurosarcoidosis responsive to infliximab. *Pract Neurol.* 2007;7:112-5.
64. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol.* 2007;26:2001-3.
65. Salama B, Gicquel JJ, Lenoble P, Dighiero PL. Optic neuropathy in refractory neurosarcoidosis treated with TNF-alpha antagonist. *Can J Ophthalmol.* 2006;41:766-8.
66. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2006;100:2053-9.
67. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, López-Pérez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2006;25:596-7.
68. De Bandt M. Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade. *Lupus.* 2006;15:762-7.
69. Lamprecht P. TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmun Rev.* 2005;4:28-34.
70. Hayat SJ, Uppal SS. Therapeutic efficacy and safety profile of infliximab in active systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17:174-7.
71. Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Ortega MC, Aguarón A, et al. Efficacy and safety of etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus.* 2006;15:881-5.
72. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:242-51.
73. Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
74. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240-5.
75. Zandbelt MM, De Wilde P, Van Damme P, Hoyng CB, Van de Putte L, Van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31:96-101.
76. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1636-7.
77. Efthimiou P. Tumor necrosis factor-alpha in inflammatory myopathies: pathophysiology and therapeutic implications. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:168-72.
78. Hengstman GJ, Van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, Van de Putte LB, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol.* 2003;50:10-5.
79. Hengstman GJ, Van den Hoogen FH, Van Engelen BG. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha: long-term follow-up. *Eur Neurol.* 2004;52:61-3.
80. Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:531-2.
81. Selva-O'Callaghan A, Martinez-Costa X, Solans-Laque R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell-Tarres M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatois cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1196-7.
82. Uthman I, El-Sayad J. Refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1198-9.
83. Korkmaz C, Temiz G, Cetinbas F, Buyukkidan B. Successful treatment of alveolar hypoventilation due to dermatomyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:937-8.
84. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233-6.
85. Dold S, Justiniano ME, Márquez J, Espinoza LR. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1186-8.
86. Grundtman C, Dastmalchi M, Alexandersson H, Tollbaeck A, Einarsdottir H, Nennesmo I, et al. Potentially harmful effects of infliximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Berlin: European League Against Rheumatism; 2004.
87. Saadeh CK. Etanercept is effective in the treatment of polymyositis/dermatomyositis which is refractory to conventional therapy [resumen]. *Arthritis Rheum.* 2000;43 Suppl 9:193.
88. Spratt H, Glatzel M, Michel BA. Treatment of myositis with etanercept (Enbrel), a recombinant human soluble fusion protein of TNF-alpha type II receptor and IgG<sub>1</sub>. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:524-6.
89. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol.* 2006;33:1802-4.

90. Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1566-8.
91. Hall HA, Zimmermann B. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum*. 2006;55:982-4.
92. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Halsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1965-8.
93. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:S118-S20.
94. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:730-3.
95. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:375-6.
96. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2007;215:41-4.
97. Usmani N, Clayton TH, Everett S, Goodfield MD. Variable response of hidradenitis suppurativa to infliximab in four patients. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:204-5.
98. Fardet L, Dupuy A, Kerob D, Levy A, Allez M, Begon E, et al. Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:624-8.
99. Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Long-term infliximab for severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;155:1105-7.
100. Rosi YL, Lowe L, Kang S. Treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:58-61.
101. Adams DR, Gordon KB, Devenyi AG, Ioffreda MD. Severe hidradenitis suppurativa treated with infliximab infusion. *Arch Dermatol*. 2003;139:1540-2.
102. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149:1046-9.
103. Lebowitz B, Sapadin AN. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S275-S6.
104. Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2155-6.
105. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:323-6.
106. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154:726-9.
107. Henderson RL Jr. Case reports: treatment of atypical hidradenitis suppurativa with the tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein etanercept. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:1010-1.
108. Moul DK, Korman NJ. The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol*. 2006;42:1110-2.
109. Scheinfeld N. Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:163-4.
110. Flores D, Márquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:37-59.
111. Oili KS, Niinisalo H, Korpiälä T, Virolainen J. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:122-4.
112. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;53:613-7.
113. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Use of adalimumab in poststreptococcal reactive arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:176.
114. Iizuka M, Konno S, Horie Y, Itou H, Shindo K, Watanabe S. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:744-5.
115. Boscá MM, Pérez-Baylach CM, Solís MA, Antón R, Mayordomo E, Pons S, et al. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumor necrosis factor inhibitor. *Gut*. 2006;55:294-5.
116. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2519-20.
117. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, De Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med*. 2005;118:552-6.
118. Stamp LK, O'Donnell JL. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, vasculitis, and amyloid enteropathy: response to infliximab. *J Rheumatol*. 2005;32:382-5.
119. Fiehn C, Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:232.
120. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2019-24.
121. Verschuere P, Lensen F, Lerut E, Claes K, De Vos R, Van Damme B, et al. Benefit of anti-TNF alpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:368-9.
122. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2191-4.
123. Ravindran J, Shenker N, Bhalla AK, Lachmann H, Hawkins P. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blockade. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:669-72.
124. Hussein MA, Juturi JV, Rybicki L, Lutton S, Murphy BR, Karam MA. Etanercept therapy in patients with advanced primary amyloidosis. *Med Oncol*. 2003;20:283-90.
125. Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Álvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol*. 2003;30:1657-8.
126. Nash PT, Florin TH. Tumor necrosis factor inhibitors. *Med J Aust*. 2005;183:205-8.
127. Munteis-Olivas E, Pérez-García C, Roquer-González J, Maymo-Guarch J. Multiple sclerosis after treatment with anti-TNF-alpha antibodies. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:759.
128. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Villaverde R. Urticaria and angioedema in a patient with Behçet's disease treated with adalimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24 S Suppl 42:128.