

Tratamiento de la psoriasis con infliximab

Francisco Revenga^a, Antoni Juan^b, Inmaculada Ros^b, Cristina Nadal^a y Rosa Taberner^a

^aUnidad de Dermatología. Fundación Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

^bUnidad de Reumatología. Fundación Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

Resumen.—*Introducción.* La psoriasis y la artropatía psoriásica responden habitualmente a los tratamientos inmunosupresores convencionales. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y ha mostrado gran eficacia frente a psoriasis y artropatía psoriásica resistentes.

Presentación de casos. Dos varones de 37 y 58 años de edad que padecían psoriasis y artropatía psoriásica invalidante fueron tratados con 3 dosis de 5 mg/ kg de infliximab (semanas 0, 2, 6). Los pacientes mantuvieron su medicación previa de metotrexato 25 mg/ semana, prednisona 20 mg/ día y fentanilo parche de 50 mg/ día en el primer caso y flurbiprofeno 200 mg/ día y ciclosporina 3,5 mg/ kg en el segundo. El PASI mejoró un 90 % en ambos pacientes en la semana 10. La artropatía psoriásica mejoró en ambos pacientes (disminución BASDAI 7 a 4,2 en el caso 1 y ACR 50 caso 2). La medicación inmunosupresora pudo ser suspendida en ambos pacientes. No se ha apreciado ningún efecto adverso durante el tratamiento y en las 10 semanas después de finalizarlo.

Conclusiones. Infliximab parece ser un fármaco eficaz y seguro a la dosis de 5 mg/ kg en pacientes con psoriasis y artropatía psoriásica resistente a los tratamientos inmunosupresores convencionales.

Palabras clave: psoriasis, infliximab, factor de necrosis tumoral.

TREATMENT OF RECALCITRANT PSORIASIS WITH INFlixIMAB

Abstract.—*Introduction.* Psoriasis and psoriatic arthropathy usually respond to conventional immunosuppressive treatments. Infliximab is a monoclonal chimeric antibody that blocks the activity of tumor necrosis factor-alpha and has proven to be highly effective against resistant psoriasis and psoriatic arthropathy.

Presentation of cases. Two males, aged 37 and 58, who suffered from disabling psoriasis and psoriatic arthropathy, were treated with three doses of 5 mg/ kg infliximab (weeks 0, 2, 6). The patients maintained their previous medication (25 mg/ week methotrexate, 20 mg/ day prednisone and 50 mg/ day fentanyl patch in the first case, and 200 mg/ day flurbiprofen and 3.5 mg/ kg cyclosporine in the second). PASI scores improved by 90 % in both patients in week 10. The psoriatic arthropathy improved in both patients (decrease in BASDAI scores from 7 to 4.2 in case 1 and ACR 50 in case 2). The immunosuppressive medication was able to be suspended in both patients. We did not see any adverse effects during treatment and in the 10 weeks following the end of treatment.

Conclusions. Infliximab seems to be an effective and safe drug at the dose of 5 mg/ kg in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy resistant to conventional immunosuppressive treatments.

Key words: psoriasis, infliximab, tumor necrosis factor.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica e incurable de causa desconocida, en la que los linfocitos T y las células del sistema monocítico-macrofágico parecen desempeñar un papel patógeno fundamental, bien directamente o a través de las citoquinas que segregan. Ferrándiz et al¹ han calculado una prevalencia del 1,2 % en la población española, lo cual supone que alrededor de 50.000 personas padecen psoriasis en España. El 6-20 % de los pacientes con psoriasis sufren, además, artropatía psoriásica². La mayoría de los pacientes que padecen psoriasis y/ o artropatía psoriásica son tratados satisfactoriamente con los medicamentos de

aplicación tópica u oral aprobados por las autoridades sanitarias. En algunos casos, la actividad inflamatoria persiste a pesar del uso prolongado de fármacos inmunosupresores potentes.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)^{3,4}. Varios trabajos han demostrado su eficacia tanto en la psoriasis como en la artropatía psoriásica⁵⁻¹⁶. Se presentan 2 pacientes con psoriasis y artropatía psoriásica resistente a los tratamientos inmunosupresores convencionales que mejoraron sensiblemente de ambos procesos tras ser tratados con este fármaco.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Un varón de 37 de edad que padecía psoriasis en placas desde hacía 10 años y artropatía psoriásica desde hacía 4 años, motivo por el cual sufría una

Correspondencia:

Francisco Revenga.

Unidad de Dermatología. Fundación Hospital Son Llàtzer.

Ctra. de Manacor, km 4. 07198 Palma de Mallorca. España.

frevenga@hsl.es

Recibido el 14 de julio de 2003.

Aceptado el 7 de octubre de 2003.

incapacidad laboral definitiva para su trabajo habitual, consultó por un brote de psoriasis en placas extensa. Su psoriasis había sido tratada con diversos medicamentos tópicos, ultravioleta B (UVB) que hubo de ser suspendido a las pocas semanas por intolerancia y etretinato y metotrexato que fueron suspendidos precozmente por toxicidad hepática. En mayo de 2002 el paciente estaba en tratamiento con 30 mg/ día de prednisona, parches de fentanilo de 5 mg cada 2 o 3 días y de 5 mg/ kg ciclosporina A desde hacía un año. El paciente tenía placas eritematodescamativas que afectaban al 40 % de la superficie corporal y onicopatía grave. Asimismo padecía una espondiloartropatía con afectación bilateral de las articulaciones sacroilíacas (sacroileítis radiológica derecha de grado II e izquierda de grado III) y dolor de origen inflamatorio en la columna cervical y lumbar. Una biopsia cutánea mostró una dermatitis psoriasiforme con pústulas subcórneas. La ciclosporina A fue suspendida e inició tratamiento con metotrexato a dosis crecientes hasta 25 mg/ semana por vía intramuscular (dosis acumulada, 650 mg). La psoriasis disminuyó en extensión sólo en los miembros inferiores y en el dorso de las manos y la dosis de prednisona pudo ser disminuida hasta 5 mg/ día. El PASI previo al inicio de tratamiento con infliximab era de 24.

Caso 2

Un varón de 56 años de edad que sufría psoriasis y artropatía psoriásica desde hacía 30 años, motivo por el cual sufría una incapacidad laboral definitiva para su trabajo habitual desde hacía 5 años, consultó por un brote extenso de psoriasis. Había sido tratado con medicación tópica, UVB durante un mes y metotrexato durante un año. En noviembre de 2002 estaba en tratamiento con 200 mg/ día de flurbiprofeno y ciclosporina A 3,5 mg/ kg desde hacía un año con una mejoría significativa de la artropatía psoriásica y con escasa respuesta de la psoriasis. Una biopsia cutánea fue informada como compatible con psoriasis. El paciente presentaba placas eritematodescamativas que afectaban al 35 % de la superficie corporal (PASI 19,4) y onicopatía grave. La artropatía afectaba las articulaciones de los codos, rodillas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsofalángicas.

Tratamiento con infliximab

El tratamiento con infliximab fue autorizado como uso compasivo por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo. Ambos pacientes firmaron un consentimiento informado. Los 2 pacientes mostraron un resultado negativo a la prueba del Mantoux hecha dos veces con una semana de intervalo. La radiografía de tórax no reveló

alteraciones significativas. Los análisis pretratamiento, que incluyeron anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, no mostraron ninguna alteración.

Ambos pacientes fueron tratados con 5 mg/ kg de Remicade® (infliximab; Schering-Plough), diluidos en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de cloruro sódico al 0,9 %, las semanas 0, 2 y 6 en el Hospital de Día de la Fundación Hospital Son Llàtzer mediante infusión intravenosa de 2 h de duración. Los pacientes no fueron premedicados y mantuvieron la medicación inmunosupresora que tomaban en ese momento (paciente 1: metotrexato 25 mg/ semana IM + prednisona 5 mg/ día + parche de fentanilo; paciente 2: ciclosporina A 250 mg/ día + flurbiprofeno 1 comp./ 12 h). Durante cada infusión se registró la frecuencia cardíaca y la presión arterial antes del inicio, cada 30 min y 30 min después de finalizar la misma.

Resultados

Las infusiones no produjeron ningún efecto adverso reseñable. Ambos pacientes comenzaron a mejorar de su psoriasis y artropatía psoriásica a partir de la primera semana. La dosis de metotrexato, prednisona y ciclosporina A que tomaban pudo ser disminuida hasta suspender el metotrexato la semana 8 y reducir la prednisona a 5 mg/ 48 h en el caso 1 y suspender la ciclosporina A en el caso 2 la semana 10.



Fig. 1.—Caso 1 antes de iniciar el tratamiento con infliximab (semana 0).

El PASI fue evaluado a la semana 10 (a las 4 semanas de la tercera infusión). La puntuación se redujo en el 90% en ambos enfermos: de 24 a 2,3 en el caso 1 (figs. 1 y 2) y de 19,4 a 1,94 en el caso 2 (figs. 3 y 4). La artropatía psoriásica mejoró en

ambos pacientes. En la semana 10, el caso 1 consiguió una mejoría de su espondiloartropatía que se objetivó con una disminución del índice de BASDAI (índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath) de 7 a 4,2¹⁷. El caso 2 consiguió una mejoría ACR 50 (mejoría del 50% en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas y de los datos analíticos que indican inflamación, según los criterios del American College of Rheumatology¹⁸).

DISCUSIÓN

La importancia del exceso del TNF- α , sanguíneo y/ o tisular, en la fisiopatología de la psoriasis y de la artropatía psoriásica está avalada por diversos datos analíticos. Los valores de TNF- α en las lesiones de psoriasis y en el tejido sinovial de los enfermos con artropatía psoriásica están más elevados que en los sujetos sanos y estos niveles se correlacionan con la actividad de ambas enfermedades^{19,20}. La piel normal tiene inmunorreactividad para el TNF- α limitada al epitelio glandular ecrino. En la piel psoriásica, sin embargo, el TNF- α aparece en todo el espesor de la epidermis y en los dendrocitos dérmicos²⁰. El TNF- α es secretado por los queratinocitos, macrófagos, mastocitos, dendrocitos y linfocitos T activados de la



Fig. 2.—Caso 1 a las 4 semanas de la tercera dosis de infliximab (semana 10).



Fig. 3.—Caso 2 antes de iniciar el tratamiento con infliximab (semana 0).



Fig. 4.—Caso 2 a las 4 semanas de la tercera dosis de infliximab (semana 10).

piel psoriásica. El TNF- α induce la expresión de moléculas de adhesión en los endotelios y en los queratinocitos y facilita la migración leucocitaria²⁰. Los linfocitos T y los macrófagos de los pacientes con psoriasis y con artropatía psoriásica producen más cantidad de TNF- α que los de los sujetos sanos^{19,20}. Además se ha observado que una mutación en la región promotora del gen del TNF- α se asocia a artropatía psoriásica de inicio juvenil²¹.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, ratón-humano, de isotipo IgG₁ que neutraliza la actividad biológica de TNF- α mediante la unión a las formas solubles y unidas a membranas celulares de esta citoquina y mediante el bloqueo de la unión de TNF- α con sus receptores^{3,4}. Infliximab pertenece a una nueva generación de fármacos dirigidos frente a «dianas moleculares» de los cuales alefacept y etanercept han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana para el tratamiento de la psoriasis y la artropatía psoriásica, respectivamente (tabla 1). Infliximab está autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo para tratar la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide grave (Remicade[®], ficha técnica).

Oh et al⁵ publicaron en mayo de 2000 el primer caso de psoriasis que mejoró al ser tratado con infliximab por una enfermedad de Crohn concomitante. Tang et al⁶ refieren, posteriormente, 2 casos de mejoría de pioderma gangrenoso y un caso de psoriasis tratados con infliximab por una enfermedad de Crohn. Chaudari et al¹⁵ han publicado el trabajo más concluyente hasta la fecha, en el que tratan a 33 pacientes con psoriasis en un estudio aleatorizado y doble ciego con placebo (n = 11) o con infliximab 5 mg/kg (n = 11) o 10 mg/kg (n = 11), las semanas 0,2 y 6. En la semana 10, un 18 % de los pacientes tratados con placebo habían respondido al tratamiento (*physician global assessment*) frente al 82 % de los tratados con infliximab 5 mg/kg y el 91 % de los tratados con infliximab 10 mg/kg. Los pacientes no habían recibido ningún tratamiento antipsoriásico tópico ni oral en las 2 semanas previas. En febrero de 2003 se han presentado los datos que correlacionan la mejoría clínica con la presencia de células CD3+ en la epidermis y con la expresión de K16 e ICAM-1 en los queratinocitos²² (tabla 2).

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con infliximab pueden dividirse en los producidos durante la infusión del medicamento y los sobrevenidos por el tratamiento prolongado con el mismo (tabla 3). El 16-20 % de los pacientes sufren reacciones durante la infusión del medicamento como hipotensión, hipertensión, disnea, fiebre o dolor torácico²³. Sin embargo, estas reacciones se resuelven habitualmente disminuyendo la velocidad de la infusión o premedicando con antihistamínicos en las infusiones posteriores. Ninguna de estas

TABLA 1. NUEVOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA PSORIASIS Y/O LA ARTROPATÍA PSORIÁSICA

Anti-TNF- α	Anti-CD2	Anti-CD11	Anti-CD25
Infliximab	Alefacept*	Efalizumab	Basiliximab
Etanercept**	Siplizumab	Daclizumab	Adalimumab

Los acabados en el sufijo *mab* son anticuerpos monoclonales; *-ximab*: anticuerpos monoclonales quiméricos; *-zumab*: anticuerpos monoclonales humanizados; *-mumab*: anticuerpos monoclonales humanos.

Los acabados en *-cept* son la fusión de un receptor, celular o soluble, de una citoquina y una inmunoglobulina.

* Aprobado por FDA para psoriasis.

** Aprobado por FDA para artropatía psoriásica.

TNF: factor de necrosis tumoral.

reacciones tuvo la consideración de «grave» por los investigadores. En un ensayo que incluyó a 340 pacientes tratados con infliximab por artritis reumatoide, tan sólo 2 pacientes (0,6 %) tuvieron que suspender el tratamiento por reacciones infusionales²⁴. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico; por lo tanto, es posible el desarrollo de una enfermedad del suero o fenómenos de autoinmunidad de tipo lúpico durante un tratamiento prolongado con este fármaco. Un 11 % de 496 pacientes tratados con infliximab para artritis reumatoide, con o sin metotrexato, desarrollaron anticuerpos anti-DNAc, pero sólo un paciente padeció un «síndrome lúpico», que se resolvió al suspender el tratamiento^{24,25}. Por este motivo, se aconseja asociar otro fármaco inmunosupresor, habitualmente metotrexato, en dosis bajas en los pacientes con artritis tratados con infliximab. Un estudio de cohortes, que incluyó 125 enfermos que padecían enfermedad de Crohn tratados con infliximab con o sin otro fármaco inmunosupresor asociado, ha demostrado que la administración de infliximab sin medicación inmunosupresora concomitante se asociada de forma clara a la aparición de anticuerpos antiinfluximab, a una menor duración de la respuesta terapéutica y a un aumento en la tasa de reacciones infusionales²⁶. La aparición de anticuerpos antiinfluximab y de autoanticuerpos, fundamentalmente anticardiolipinas y antinucleares, es más común en aquellos pacientes que son tratados con infliximab de forma irregular y con períodos largos entre infusiones, como ocurre en la enfermedad de Crohn²³. La escasa experiencia clínica con infliximab en la psoriasis y artropatía psoriásica impide extraer conclusiones definitivas sobre el uso de medicación inmunosupresora concomitante. En el estudio más amplio realizado en psoriasis, que incluyó a 22 pacientes a los que se le administraron 3 dosis de 5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, los enfermos no recibieron otra medicación inmunosupresora y ninguno desarrolló procesos autoinmunes, aunque el período de seguimiento fue breve¹⁵. El resto de los

TABLA 2. BIBLIOGRAFÍA DEL USO DE INFLIXIMAB PARA PSORIASIS CON/SIN ARTROPATÍA PSORIÁSICA

Referencia	Número de pacientes	Dosis (mg/kg) Pauta (semanas)	Medicación concomitante	Mejoría de psoriasis	Mejoría de la artropatía psoriásica	Efectos secundarios
Chaudari et al ¹⁵	22	5 0,2,6	No	↓ PASI 78 % en semana 10		Cefalea, 36% Faringitis, 22% ↑ GOT, 9% Fiebre, 9%
Antoni et al ⁷	10	5 0,2,6	Metotrexato 5 pacientes	↓ PASI 71 % en semana 10	80 % de pacientes con ACR 70* en semana 10	No
Cauza et al ⁸	9	3 0,2,6,14,22	No	↓ PASI 74 % en semana 22	56 % de pacientes con ACR 50* en semana 22	No
Van den Bosch et al ⁹	8	5 0,2,6	No	↓ PASI 85 % en semana 12		No
Schopf et al ¹⁶	8	5 0,2,6	No	↓ PASI 90 % en semana 10		No
Ogilvie et al ¹⁰	6	5 0,2,6	Metotrexato 5 mg/semana o sulfasalazina 3 g/día	↓ PASI 70 % en semana 10	No	
O'Quinn y Miller ¹¹	2	10 0	No	Durante 3 meses	Mejoría mantenida 3 meses	
Wollina y Konrad ¹²	2	3 0,2,4,8	Metotrexato 7,5 mg/semana ↓ N.º articulaciones dolorosas, 80% ↓ N.º articulaciones inflamadas, 90%	50 %	↓ Dolor, 80 %	No
Kirby et al ¹³	1	5 0	Metotrexato 20 mg/semana	↓ PASI 85 % en semana 8		No
Newland et al ¹⁴	1**	5 0	Cefazolina IV, morfina	↓ PASI 29 % día 4		No
Oh et al ⁵	1	5 0		↓ PASI 65 % en semana 4		
Tang et al ⁶	1	5 0,4		Remisión plena		No

* ACR 70, ACR 50: mejoría del 70 o 50% en el n.º de articulaciones inflamadas y dolorosas y de los parámetros analíticos inflamatorios según los criterios del *American College of Rheumatology*.

** Paciente con psoriasis pustulosa.

GOT: transaminasa glutamicoxalacética.

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS DE INFLIXIMAB (% DE PACIENTES)

Inmediatos

Reacciones infusionales (16-20%): urticaria, disnea, hipo/hipertensión, cefalea

Precio: (637 €/100 mg)

Tardíos

Aparición de anticuerpos anti-infliximab (8-13%):

¿Enfermedad del suero en infusiones posteriores?

Disminución de eficacia

Desarrollo de autoanticuerpos

Antinucleares (11 %)

Anticardiolipinas (14 %)

Desarrollo de infecciones: 70 casos de tuberculosis en 147.000 pacientes tratados

Desarrollo de neoplasias

trabajos publicados incluye un número pequeño de pacientes y un período de seguimiento igualmente pequeño⁵⁻¹⁶.

Keane et al²⁷ han recogido 70 casos de tuberculosis entre los 147.000 pacientes tratados con infliximab hasta mayo de 2001. La indicación del tratamiento fue artritis reumatoide en un 67 % de casos y el 40 % de ellos habían sido tratados recientemente con metotrexato y corticoides. Diez de esos 70 pacientes eran españoles. Esto ha conducido a que la Agencia Española del Medicamento aconseje realizar una radiografía de tórax y un Mantoux a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con infliximab y repetir el Mantoux a la semana si el primero fuera negativo. Asimismo, aconseja tratar con isoniazida a dosis preventivas a las personas con alteraciones radiográficas o Mantoux positivo (www.msc.es/agemed/csmh/notas/infliximab.asp). Vergara et al²⁸ han publicado 3 casos de reacción de tipo eritema multiforme y un liquen plano en pacientes tratados durante 14-30 días con infliximab por artritis reumatoide. Es interesante destacar que uno de los pacientes desarrolló una nueva reacción de tipo eritema multiforme cuando fue tratado con etanercept, que es otro inhibidor del TNF- α . Otro inconveniente que se debe considerar en el tratamiento con infliximab es su precio, pues 100 mg de infliximab (Remicade[®] 100 mg, 1 vial de 20 ml, Schering-Plough) cuestan 637,59 €. Además de en la psoriasis, el infliximab se ha utilizado con éxito para tratar otras dermatosis inflamatorias como necrólisis epidérmica tóxica²⁹, sarcoidosis³⁰ resistente a los tratamientos previos y pioderma gangrenoso^{6,31}.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferrándiz C, Pujol R, García-Patos V, Bordas X, Smandia J. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 867-73.
- Smiley JD. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1995;44:1-2.
- Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: The tumor necrosis factor inhibitors infliximab and etanercept. *Cutis* 2003;71:25-9.
- Peñas PF, Jones-Caballero M. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliograf* 2002;93:355-63.
- Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:829-30.
- Tang MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137: 930-3.
- Antoni C, Dechant C, Lorenz HM, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al. Open label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: Clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002;47:506-12.
- Cauza E, Spak M, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Dunky A, Wagner E. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatol Int* 2002;22:227-32.
- Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, De Kayser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthritis: An open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
- Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-tumor necrosis factor α antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;144:587-9.
- O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor α antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 2002;138:644-6.
- Wollina U, Konrad H. Treatment of recalcitrant psoriatic arthritis with anti-tumor necrosis factor- α antibody. *J EADV* 2002;16:127-9.
- Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, Griffiths CEM. Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination infliximab and (Mtx). *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:27-9.
- Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002;41:449-52.
- Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
- Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor α , infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:886-91.
- Garret S, Jenkinson T, Kennedy G, Whitelock H, Gaisford P, Calin A, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727.
- Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nockloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993;101:701-15.
- Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor- α biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
- Hohler T, Krueger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, et al. A TNF- α promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997;109:562-5.
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate

- to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:68-75.
23. Marengo JL. Tolerabilidad y seguridad del tratamiento con infliximab. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:56-60.
 24. Maini R, Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
 25. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2002;46:1691-3.
 26. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 27. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
 28. Vergara G, Silvestre JF, Betlloch I, Vela P, Albares MP, Pascual JC. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol* 2002;138:1258-9.
 29. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumor necrosis factor- α antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146:707-8.
 30. Mallbris L, Ljungberg A, Mallbris L, Ljungberg A, Hedblad MA, Larsson P, et al. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:290-3.
 31. Geren SM, Kerdel FA, Falabella A, Kirsner RS. Infliximab: a treatment option for ulcerative pyoderma gangrenosum. *Wounds* 2003;15:49-53.