

Agentes biológicos en uveítis: reporte de 19 casos

María Alejandra Gómez, Silvia Angélica Rodríguez y Javier Marengo

Servicio de Oftalmología del Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Correspondencia

Dra. María Alejandra Gómez
Hospital Ángel C. Padilla
Alberdi 550
4000 San Miguel de Tucumán
Teléfono: 0381 412-0554
m.alejandragomez@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2017; 10(3): 94-103.

Agradecimiento

A la doctora Silvia Rodríguez, por transmitirnos su pasión por la uveítis y permitirnos trabajar con sus pacientes.

Resumen

Material y métodos. Estudio retrospectivo descriptivo que evaluó el tratamiento con agentes biológicos en los pacientes con diagnóstico de uveítis no infecciosas, crónicas y recurrentes, atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Ángel C. Padilla en el período comprendido entre junio de 2012 y octubre de 2016.

Resultados. Se estudiaron 19 pacientes tratados con agentes biológicos. El 65% de las personas estudiadas fueron de sexo femenino. La edad promedio de inicio del tratamiento fue de 32,45 años (rango 6-60 años). El período de seguimiento promedio fue de 48 semanas. El 42% de los pacientes cumplía los criterios diagnósticos de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. Antes del tratamiento con adalimumab o infliximab, el 63% de los enfermos se trataron con corticoides en combinación con metotrexato. Todos recibieron otros tratamientos inmunosupresores con una respuesta insuficiente antes del comienzo con adalimumab e infliximab. El 100% de los pacientes recibió tratamiento tópico con ciclopentolato y acetato de prenisolona. El 68% de ellos se presentó con panuveítis. El 100% de los casos presentaba afección bilateral. El 79%, fue tratado con adalimumab en combinación con metotrexato. Un 63% no presentó recidivas. El tratamiento farmacológico fue adecuado en el 100%. En el 95% de los pacientes desapareció la inflamación y mejoró en el plazo de 6 meses de estableci-

do, reduciendo en el 95% de los casos la dosis de corticoides por debajo de 10 mg. Ningún paciente presentó efectos adversos a los agentes biológicos.

Conclusión. Este estudio demuestra que los agentes biológicos serían una opción terapéutica eficaz y segura para controlar la inflamación ocular y reducir la necesidad de corticoterapia oral y terapia convencional, aunque el metotrexato se mantuvo en todos los pacientes en tratamiento con adalimumab.

Palabras clave: agentes biológicos, uveítis refractarias, adalimumab.

Biologicals in uveitis: a 19-case-report

Abstract

Material and methods. We carried out a descriptive retrospective study evaluating therapy with biologicals for patients diagnosed with recurrent, chronic and non-infectious uveitis presenting to the Ophthalmology Service of “Hospital Ángel C. Padilla” between June, 2012 and October, 2016.

Results. A total of 19 patients treated with biological therapy were studied. Sixty-five percent of them were women. Average age of therapy initiation was 32.45 years (range: 6-60 years) and average follow-up period was 48 weeks. Forty-two percent of patients met the diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease. Before therapy with adalimumab or infliximab, 63% of patients had been treated with corticosteroids combined with methotrexate. All patients had received other immunosuppressants with insufficient response before they were started on adalimumab and infliximab. One hundred percent of patients received topical therapy with cyclopentolate and prednisolone acetate. Sixty-eight percent developed panuveitis. All cases had bilateral involvement. Seventy-nine percent were treated with adalimumab in combination with methotrexate. Sixty-three percent experienced no recurrences. Pharmacotherapy was adequate in 100% of cases. Indeed, in 95% of them, inflammation resolved and improved within 6 months of therapy initiation, with the consequent reduction of the corticosteroid dose below 10 mg in 95% of them. No adverse events to biologicals were reported in any patient.

Conclusion. This study evidences that biologicals might be an efficacious and safe therapeutic option to control ocular inflammation and reduce the need for oral corticosteroid or conventional therapy, though methotrexate was maintained in all patients under therapy with adalimumab.

Key words: biologicals, refractory uveitis, adalimumab.

Agentes biológicos em oftalmologia: reporte de 19 casos

Resumo

Material e métodos. Estudo retrospectivo descritivo que avaliou o tratamento com agentes biológicos nos pacientes com diagnóstico de uveítes não infecciosas, crônicas e recorrentes, atendidos no Serviço de Oftalmologia do Hospital Ángel C. Padilla, no período compreendido entre junho de 2012 e outubro de 2016.

Resultados. Estudaram-se 19 pacientes tratados com agentes biológicos. 65% das pessoas estudadas foram de sexo feminino. A idade média de início do tratamento foi de 32,45 anos (categoria 6-60 anos). O período de seguimento médio foi de 48 semanas. 42% dos pacientes cumpriam com os critérios diagnósticos da doença de Vogt Koyanagi Harada. Antes do tratamento com adalimumabe ou infliximabe, 63% dos doentes foram tratados com corticoides em combinação com metotrexato. Todos receberam outros tratamentos imunossupressores com uma resposta insuficiente antes de começar com adalimumabe e infliximabe. 100% dos pacientes receberam tratamento tópico com ciclopentolato e acetato de prenisolona. 68% deles apresentaram panuveíte. 100% dos casos apresentava afeição bilateral. 79%, foi tratado com adalimumabe em combinação com metotrexato. 63% não apresentaram recidivas. O tratamento farmacológico foi adequado no total dos casos (100%). Em 95% dos pacientes desapareceu a inflamação e melhorou 6 meses depois do prazo no que se estabeleceu, reduzindo em 95% dos casos a dose de corticoide por debaixo de 10 mg n. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos aos agentes biológicos.

Conclusão. Este estudo demonstra que os agentes biológicos seriam uma opção terapêutica eficaz e segura para controlar a inflamação ocular e reduzir a necessidade de corticoterapia oral e terapia convencional, embora o metotrexato se manteve em todos os pacientes em tratamento com adalimumabe.

Palavras chave: agentes biológicos, uveítis refractárias, adalimumabe.

Introducción

La uveítis inflamatoria no infecciosa es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la inflamación intraocular. Pueden estar asociadas a enfermedades sistémicas autoinmunes o síndromes de causa desconocida¹. Es la tercera causa de ceguera en los países desarrollados; representando hasta el 10%-15% de los casos de ceguera legal. Mientras se ven afectados todos los grupos de edad, el inicio del pico se produce entre los 20 y los 50 años² en las personas en edad laboral, lo que constituye un importante problema de salud pública con gran impacto económico³. En la uveítis se han definido patrones alterados de reconocimiento celular y diferentes expresiones de citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral (FNT), interleuquina (IL) 1, IL 2, IL 6 e IL 17, lo que ha establecido el camino para la terapia dirigida⁴.

La terapia inmunosupresora incluye antimitóticos (metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetil), agentes alquilantes (clorambucilo y ciclofosfamida) y antibióticos (ciclosporina y tacrolimus). A pesar del hecho de que estos tipos de drogas pueden usarse a largo plazo con una tolerancia mejor que los corticoides, se debería tener en cuenta un espectro de efectos secundarios: exacerbación o reactivación de las infecciones, trastornos hematológicos, toxicidad renal y/o hepática⁵.

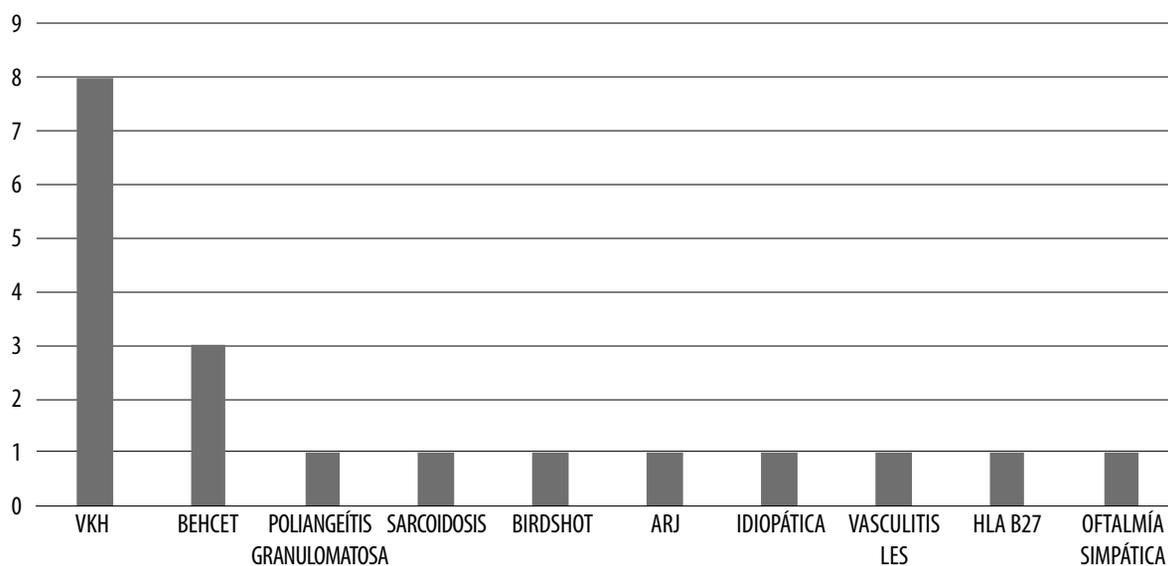
Los fármacos biológicos son una estrategia moderna de tratamiento, incluyendo aquellos dirigidos contra el FNT alfa y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁴.

Se puede entender por tratamiento biológico toda aquella terapia dirigida contra receptores

de las superficies celulares, contra marcadores celulares específicos o contra moléculas naturales específicas que puedan mediar señales celulares. Aunque el tratamiento inicial de las enfermedades inflamatorias autoinmunes oculares se basa en el uso de los esteroides y de los inmunosupresores, existe un subgrupo de pacientes, especialmente con uveítis intermedia o posterior, que es refractario a estos tratamientos⁶. En este subgrupo de pacientes se han probado con éxito distintas terapias biológicas que han abierto la puerta del arsenal terapéutico en este campo. Hoy en día hay dos ensayos clínicos multicéntricos que han probado la eficacia y seguridad del adalimumabe en uveítis intermedias posteriores y panuveítis⁷⁻⁸. No hay ensayos clínicos multicéntricos para infliximab, pero las diferentes series muestran prometedores resultados en cuanto a su efectividad en el tratamiento de estas uveítis⁹⁻¹⁰. Ambos actúan inhibiendo el factor de necrosis tumoral alfa, el cual es una citoquina proinflamatoria que es producida por múltiples células como macrófagos, linfocitos T y B y neutrófilos¹¹.

Infliximab

Es un anticuerpo (Ac) monoclonal quimérico (humano/murino) que bloquea el FNT circulante y el unido a membrana. Se ha utilizado con gran eficacia en artritis reumatoidea (AR), espondilitis anquilosante (EA), Crohn, Behçet y sarcoidosis¹²⁻¹³ y por su carácter quimérico se suele utilizar asociado con corticoides o inmunosupresores, generalmente metotrexato. Se administra por vía endovenosa. En oftalmología comenzó utilizándose en enfermedad de Behçet. Sfikakis *et al* y Ohno *et al* publicaron en 2004 sendas series de 25 y 13 casos tratados con 5mg/kg por dosis, con resolución completa en un mes de las lesiones retinales y vasculares¹⁴. Kruh y colaboradores, en el año 2014, realizaron una serie retrospectiva de 88 pacientes con uveítis refractaria tratados con infliximab y concluyeron que este agente biológico posee gran efectividad en la remisión clínica de las uveítis refractarias¹⁵. Para Rosebaum el infliximab probablemente es el *gold standard* del tratamiento de la uveítis refractaria en el Behçet¹⁶.

Tabla 1. Distribución según etiología. N:19

Adalimumab

En junio de 2016, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó el adalimumab como la primera terapia biológica para el tratamiento de la panuveítis no infecciosa.

Otras indicaciones aprobadas por la FDA para el adalimumab incluyen el tratamiento para la artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn pediátrica, colitis ulcerosa, psoriasis en placa y hidradenitis supurativa¹⁷.

Adalimumab tiene dos mecanismos de acción predominantes: 1) se une específicamente a FNT α y bloquea su interacción con los receptores de TNF p55 y p75 de la superficie celular, y 2) lisa las células con FNT en superficie en presencia de complemento, aunque otros mecanismos, tales como la señalización inversa, pueden contribuir a la supresión de citoquinas y la iniciación de apoptosis¹⁸.

La dosis de adalimumab varía según la indicación y los años. En los adultos, la dosis estándar de adalimumab es 40 mg subcutánea (SC) cada dos semanas para la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino), específico contra el Ag CD20 presente en los linfocitos B hasta que se diferencian en células plasmáticas maduras¹⁹. Comenzó utilizándose para el tratamiento de linfomas por células B al disminuir células normales y malignas²⁰. También se ha utilizado en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) o poliangitis granulomatosa, lo que indica que probablemente los linfocitos B tienen un papel de activación de los linfocitos T. La eliminación de células B con rituximab (4 dosis semanales de 375 mg/m² u, ocasionalmente, 2 dosis de 1 g cada 2 semanas) ha inducido remisiones completas aunque temporales en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA refractarias a terapias convencionales en pequeños estudios²¹.

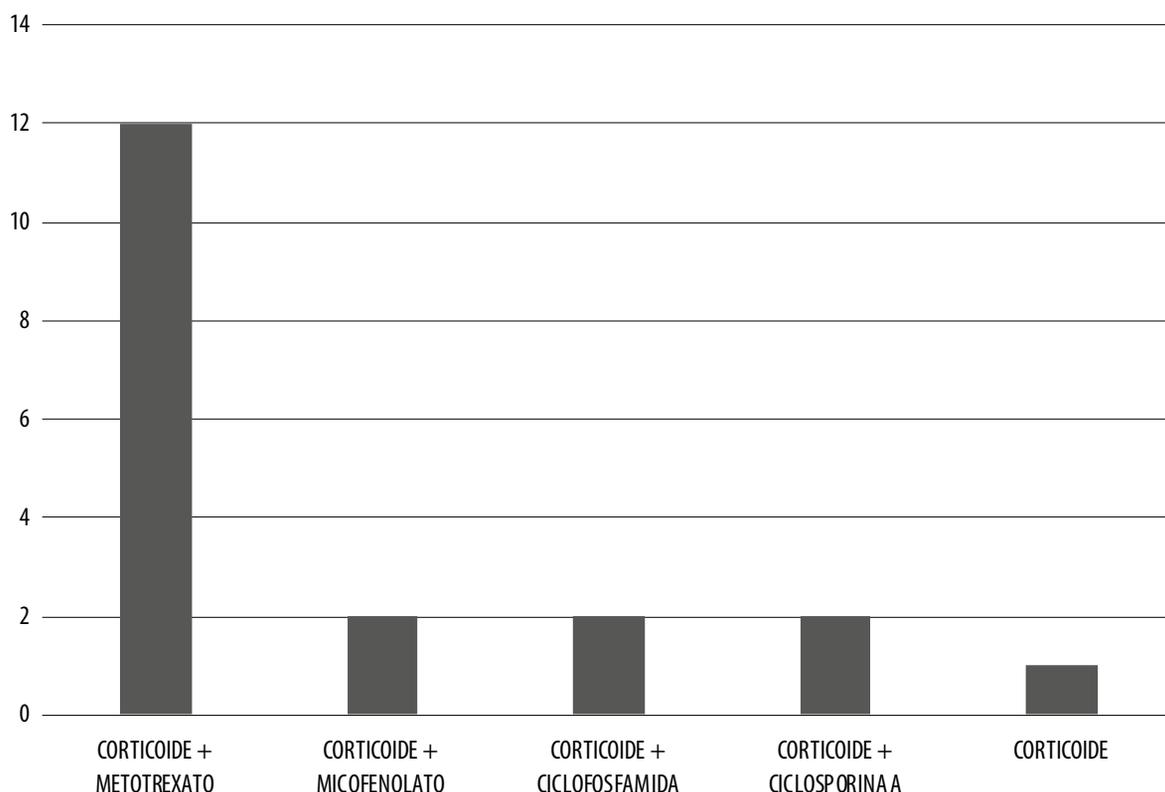
Objetivos

Evaluar la respuesta terapéutica de los agentes biológicos en uveítis refractarias no infecciosas.

Objetivos secundarios:

Describir la distribución según etiología.

Tabla 2. Distribución según tratamientos previos a los agentes biológicos. N=19



Describir la distribución según el tratamiento médico previo al uso de los agentes biológicos.

Distribución según localización de la uveítis.

Evaluar la presencia o ausencia de efectos adversos con el uso de agentes biológicos.

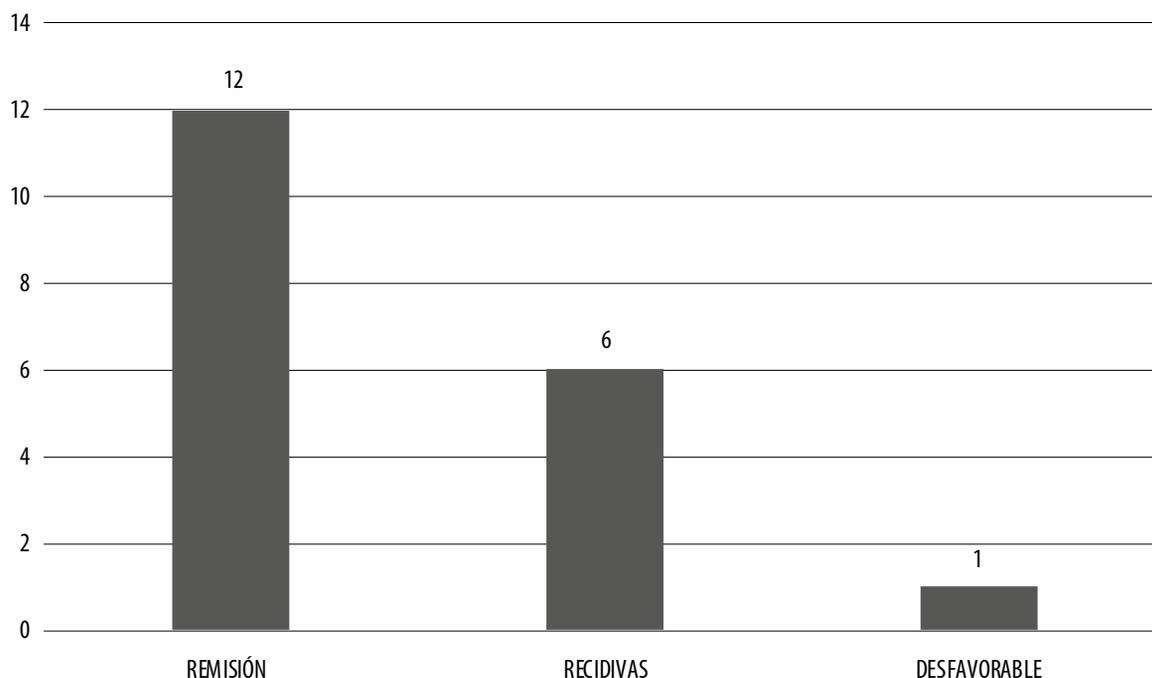
Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo que evaluó el tratamiento médico de los agentes biológicos en pacientes con diagnóstico de uveítis no infecciosas, crónicas y recurrentes, atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Ángel C. Padilla (hospital general) en el período comprendido entre junio de 2012 y octubre de 2016. La información básica se obtuvo de las historias clínicas ambulatorias del hospital. La dosis de adalimumab utilizada en todos los casos fue de 40 mg subcutáneos. El infliximab se administró a una dosis inicial de 4 a 6 mg/kg de carga a las

semanas 0, 2 y 6, y luego cada 4 semanas hasta que se logró la remisión clínica. El tratamiento y el seguimiento se realizó en conjunto con el servicio de reumatología del Hospital Padilla. Se confeccionó un modelo de recolección de datos donde se registró toda la información necesaria para el estudio, la cual se transcribió a una base de datos en Excel.

Los criterios de inclusión es la presentación de uveítis crónica o recurrente no infecciosa (artritis idiopática juvenil, espondiloartropatía seronegativa, uveítis intermedia, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Behcet, uveítis idiopática, sarcoidosis, enfermedad de Birdshot) tratada con agentes biológicos por un tiempo mínimo de 2 años.

Los criterios de exclusión fueron infección grave, recurrente o crónica reciente, incluyendo hepatitis B, hepatitis C o tuberculosis; enfermedad hepática, renal, cardíaca o desmielinizante; antecedentes de abuso de sustancias, malignidad

Tabla 3. Distribución según localización de la uveítis.

o trasplante de órganos sólidos; y cirugía intraocular en los 3 meses anteriores.

Las mujeres embarazadas o lactantes fueron excluidos. Se excluyeron también los pacientes con opacidad de la córnea o del cristalino que impidió la visualización o que podría haber requerido de cirugía de catarata durante el estudio, así como pacientes con glaucoma.

Variables para evaluar la respuesta clínica

Remisión: desapareció la inflamación (0-5 células) en la cámara anterior y o en la cámara vítrea; no se modificó o mejoró la agudeza visual (medido con el cartel de Snell), desaparición de la vasculitis y papilitis en el plazo de 6 meses establecido el tratamiento con los agentes biológicos.

Recidiva: se controló la inflamación, se disminuyó la terapia corticoidea a menos de 10 mg sin presentar inflamación pero presentó recaídas. Aquí se incluyen disminución de agudeza visual,

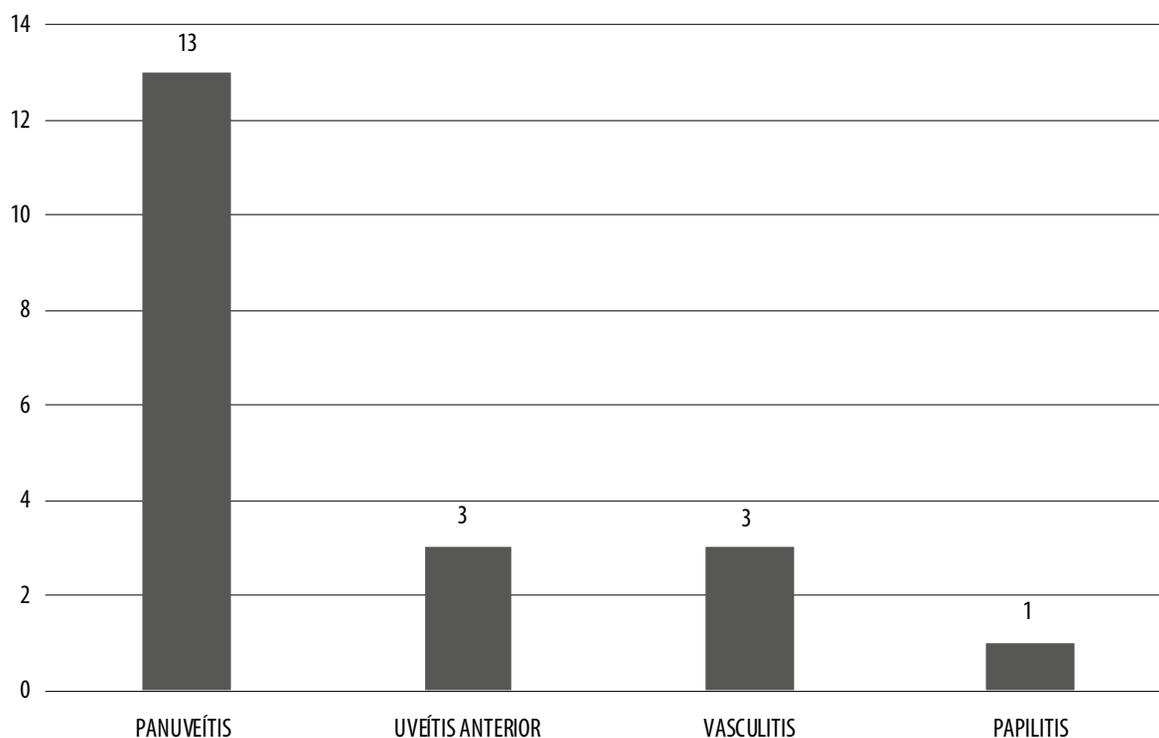
reacción más 5 cel en cámara anterior o posterior, presencia de papilitis o vasculitis.

Desfavorable: no controló en ningún momento la inflamación.

Agudeza visual (AV): se evaluó con el cartel de Snell. Para facilitar su procesamiento se dividió en dos grupos: a) proporción de pacientes con AV menor a 0,1 y b) AV mayor 0,2. A su vez, se evaluó el pretratamiento con agentes biológicos y a los 6 meses de tratamiento en concreto.

Se tuvieron en cuenta además variables socio-demográficas y clínicas como: la edad, el sexo, la localización anatómica de la uveítis, la lateralidad, la etiología, el tratamiento previo al uso de agentes biológicos, las características de la inflamación, la agudeza visual, el tiempo de resolución (meses), el tiempo de evolución (años) y el tipo de complicaciones oculares.

En los casos necesarios se complementaron los datos obtenidos con estudios oftalmológicos especializados como la ecografía ocular y la

Tabla 4. Distribución según respuesta terapéutica.

angiografía fluoresceínica. De acuerdo con los hallazgos obtenidos por la anamnesis y las exploraciones oftalmológicas, se realizaron los estudios destinados a orientar, confirmar y establecer el diagnóstico etiológico definitivo. Entre ellos se incluyeron: pruebas de laboratorio (hemograma, velocidad de sedimentación globular, calcemia, glucemia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, TGP, TGO, estudios serológicos para sífilis, HIV, factor reumatoideo, determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti DNA, determinación de antígenos de histocompatibilidad humana (HLA) y de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y test de ELISA.

Pruebas imagenológicas que incluyeron rayos X de tórax, columna cervical, lumbosacra y sacro ilíacos, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear según los casos que lo hayan requerido.

A los pacientes que formaron parte de la investigación se les entregó para su firma una hoja de

consentimiento informado donde se expresaban los objetivos del estudio, la voluntariedad y el respeto a la confiabilidad de la información obtenida para éste. Se aseguró verbalmente el manejo confidencial de los datos y su utilización solamente con fines estrictamente investigativos.

Resultados

Se estudiaron 19 pacientes tratados con agentes biológicos. El 65% (13) de los pacientes estudiados fue de sexo femenino. La edad promedio de inicio del tratamiento fue de 32,45 años (rango 6-60 años). El período de seguimiento promedio de 48 semanas (rango 24-255 semanas).

El 42% (8) de los pacientes cumplía los criterios diagnósticos de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. El 16% (3), los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Behcet.

Antes del tratamiento con adalimumab o infliximab, el 63% (12) de los pacientes fue tratado con corticoides en combinación con metotrexato. Un paciente (5%) recibió solo corticoide, quien tenía diagnóstico de enfermedad de VKH y era portador de HIV.

Todos los pacientes recibieron otros tratamientos inmunosupresores con una respuesta insuficiente antes del inicio del adalimumab e infliximab.

El 100% de los pacientes recibió tratamiento tópico con ciclopentolato y acetato de prenisolona.

La agudeza visual pretratamiento fue en 100% (19 pacientes) menor a 0,1. Luego de 6 meses de tratamiento con agentes biológicos la proporción de pacientes con agudeza visual mayor a 0,2 fue de 89% (17 enfermos).

El 68% (13) de los pacientes se presentó con panuveítis.

El 100% de los casos presentaba afección bilateral.

El 79% (15) de los pacientes fue tratado con adalimumab en combinación con metotrexato (5-10 mg por semana), el 16% (3) se trató con infliximab y el 5% (1) fue tratado con rituximab.

En el 63% (12 pacientes) se controló la inflamación. Un 32% (6 pacientes) presentó recidivas durante los 6 meses; todos ellos tenían el diagnóstico de enfermedad de Harada. En el paciente con diagnóstico de sarcoidosis no se logró controlar la inflamación.

En el 95% de los pacientes se mantuvo controlada la uveítis con agentes biológicos más metotrexato sin necesidad de corticoides sistémicos.

Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas a la administración de agentes biológicos.

Discusión

Este es un estudio retrospectivo de tratamiento con agentes biológicos en 19 pacientes, en el cual los agentes anti-TNF parecen ser un tratamiento eficaz y bien tolerado para pacientes con enfermedades oculares inflamatorias. La eficacia de los agentes biológicos se demostró mediante una disminución estadísticamente significativa de inflamación en la cámara anterior y cavidad

vítrea y aumento general de la agudeza visual en el plazo de 6 meses de establecido el tratamiento. El tratamiento continuado permitió a todos los pacientes interrumpir la terapia con esteroides tópicos y todos los pacientes fueron capaces de disminuir la corticoterapia sistémica sin tener altas tasas de recaídas. Cabe mencionar que el paciente con diagnóstico de sarcoidosis no cumplió con los criterios de respuesta clínica, motivo por el cual se rotó el tratamiento a corticoide más metotrexato. Como dato a remarcar sobre este paciente, si bien no controló la inflamación con los agentes biológicos, su agudeza visual mejoró durante el tratamiento con ellos.

El TNF y la respuesta alterada en la función de los linfocitos T desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA)²². Por lo anterior, se ha investigado el papel de la terapia biológica con inhibidores del TNF y los anticuerpos monoclonales humanizados contra la superficie celular CD52 en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA²³. En enero de 2016 se añadió rituximab al *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) para la inducción de remisión (y para la reinducción de remisión) de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, dos formas de vasculitis ANCA-positivas²⁴. En coincidencia con diversas series de casos publicados la papilitis y vasculitis presentada en dos pacientes se mantuvo inactiva con el uso del rituximab.

En varias series de casos publicados se establece que los anti TNF representan un enfoque terapéutico eficaz para los enfermos con Behcet grave y resistente a los regímenes estándar inmunosupresores²⁵; y al igual que se pudo comprobar en esta investigación la buena respuesta en el examen clínico y en la agudeza visual en los tres pacientes con enfermedad de Behcet tratados con adalimumab.

La justificación para el uso de adalimumab en VKH está relacionada con el perfil de citoquina Th1 mostrado en las células mononucleares de sangre periférica en enfermedad de Harada⁵. Los efectos secundarios en pacientes tratados con adalimumab parecen tener baja frecuencia²⁶⁻²⁷. En esta serie de casos, todos los pacientes con VKH presentaron buena evolución clínica y mejoría de

la AV hasta los 2 meses de iniciado el tratamiento, sin embargo 6 de ellos presentaron reactivación de su uveítis anterior antes de los 6 meses de tratamiento; sólo uno requirió de la administración de corticoides sistémicos, pues el resto obtuvo buena respuesta con corticoide tópico e incremento de la dosis de metotrexato. Ningún paciente presentó desprendimiento seroso de retina en la recaída. Actualmente 7 de los pacientes se encuentran inactivos con el adalimumab combinado con metotrexato, sin necesidad de corticoides.

Dentro de las debilidades de este estudio podemos mencionar el escaso número de pacientes con una amplia variedad de etiologías. Al ser un estudio retrospectivo se tuvo que basar las variables a los datos que se encontraban completos en las historias clínicas. Otra debilidad a remarcar es que los agentes biológicos utilizados no fueron elegidos específicamente para cada paciente, ya que se dependía de lo que el Sistema Provincial de Salud podía proveer.

Este estudio demuestra que los agentes biológicos serían una opción terapéutica eficaz y segura para controlar la inflamación ocular y reducir la necesidad de corticoterapia oral y terapia convencional, aunque el tratamiento con metotrexato se mantuvo en todos los pacientes en tratamiento con adalimumab.

Referencias

1. Vallet H *et al.* Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1522-30.
2. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 1-13.
3. Yeh S, Suhler EB. Biologic response modifiers in the treatment of uveitis. *Focal Points* 2012; 30(2).
4. Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 304-15.
5. Couto C *et al.* Adalimumab treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 1-5.
6. Jabs DA *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
7. Nguyen QD *et al.* Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 1183-92.
8. Jaffe GJ *et al.* Adalimumab in patients with active, non-infectious uveitis requiring high-dose corticosteroids: the VISUAL-1 trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: Supl. 3115.
9. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C *et al.* Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012; 119: 1575-81.
10. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2014; 121: 358-64.
11. Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 271-85.
12. Maini R *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
13. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127: 1064-71.
14. Sfikakis PP *et al.* Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-6.
15. Kruh J, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious uveitis: a study of 88 patients with Long-term follow-up. *Ophthalmology* 121; 358-64.
16. Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing an-

- ti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 1241-3.
17. Humira® (adalimumab) [datos de prescripción]. Illinois: AbbVie Inc., 2016.
 18. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-9.
 19. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125: 1678-85.
 20. Olea JL, Sastre M, Rigo E. Terapéutica biológica en oftalmología. *Medicina Balear* 2008; 23: 29-32.
 21. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 180-7.
 22. Ludviksson BR *et al.* Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J Immunol* 1998; 160: 3602-9.
 23. Díaz-Orta, MA, Rojas-Serrano J. Terapia biológica en las vasculitis sistémicas. *Rheumatol Clin* 2011; 7: Supl 3: 33-6
 24. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Australiam Prescriber* 2016; 39: 131-4.
 25. Desbois SC *et al.* Efficacy of anti-TNF α in severe and refractory neuro-Behcet disease. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3550.
 26. Díaz Llopis M, Amselem L, Romero FJ *et al.* Tratamiento con adalimumab (nuevo antiTNF) del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 131-2.
 27. Rifkin LM, Birnbaum AD, Goldstein DA. TNF inhibition for ophthalmic indications: current status and outlook. *BioDrugs* 2013; 27: 347-57.