



REVISIÓN

Enfermedad inflamatoria intestinal como efecto paradójico del tratamiento con anti-TNF- α



Ainara Iriarte^{a,*}, Celia Zaera^b, Javier Bachiller-Corral^c y Antonio López-Sanromán^b

^a Servicio de Digestivo, Hospital de Bidasoa, Hondarribia, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 29 de octubre de 2015; aceptado el 27 de enero de 2016

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Efectos paradójicos;
Anti-TNF- α ;
Infliximab;
Etanercept;
Adalimumab

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Paradoxical effects;
Anti-TNF- α therapies;
Infliximab;
Etanercept;
Adalimumab

Resumen Los anti-TNF- α forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, se han descrito los efectos paradójicos, es decir, el desenmascaramiento o producción de enfermedades similares a aquellas para las que se utilizan. Concretamente, en la EII, el fármaco biológico más implicado ha sido etanercept, el cual además no ha demostrado su utilidad como tratamiento de esta enfermedad. Esta asociación, que no es casual, y que cumple el criterio temporal de causalidad, es un cuadro infrecuente que se da especialmente en pacientes con espondiloartritis. Su reintroducción puede inducir nuevos brotes. No hay diferencias clínicas, endoscópicas ni anatomopatológicas que permitan discernirla de la EII primaria, y el proceso diagnóstico es el mismo. La presentación más habitual es la de enfermedad de Crohn. La estrategia terapéutica más extendida consiste en sustituir etanercept por infliximab, con el cual no se ha descrito recidiva de la enfermedad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Inflammatory bowel disease as a paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy

Abstract Anti-TNF- α therapies are used in the treatment of different inflammatory conditions, such as inflammatory bowel disease (IBD). However, paradoxical effects may occur during treatment. In other words, these drugs can induce or unmask diseases similar to those they were intended to treat. Etanercept is the main anti-TNF- α agent associated with the development of paradoxical IBD; this drug, moreover, has no proven usefulness in the treatment of the disease. This association, which is not coincidental and meets the criteria for a temporal causal association, is infrequent and is seen particularly in patients with spondyloarthritis. Restarting treatment with etanercept may induce new intestinal symptoms. There are no endoscopic, histopathologic or clinical differences between primary and secondary IBD, and both are

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: airiartr@gmail.com (A. Iriarte).

diagnosed in the same way. The most frequent presentation is Crohn disease. When a paradoxical event occurs, etanercept is usually replaced with infliximab, which has not been associated with disease recurrence.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Los anti-TNF- α forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante (EA). Los fármacos que componen el grupo de anti-TNF- α tienen diferencias moleculares entre sí¹⁻³. Este hecho parece que no es relevante en las enfermedades musculoesqueléticas, donde todos tienen una eficacia similar. Sin embargo, sí parece que pueden explicar la diversidad en el efecto inmunomodulador, la desigualdad de eficacia en la EII y también en el espectro de efectos adversos.

Entre los efectos adversos se han descrito las reacciones paradójicas, es decir, el desenmascaramiento o producción de enfermedades similares a aquellas para las que se utilizan, tales como psoriasis, uveítis anterior, cuadros lupoides o EII⁴⁻¹⁰.

Concretamente el etanercept, que no ha demostrado eficacia en la EII, es el fármaco que más frecuentemente se ha asociado a la aparición de la misma^{6,7,11}. Esta asociación, que no puede considerarse casual, se da especialmente en pacientes con espondiloartritis. El tratamiento con etanercept precede cercanamente en el tiempo al comienzo del cuadro¹⁰. Además, la reintroducción del tratamiento puede inducir la aparición de nuevos brotes¹².

No hay diferencias clínicas, endoscópicas ni anatomopatológicas que permitan discernirla de la EII primaria. El proceso diagnóstico es el mismo, siendo fundamental la sospecha clínica en pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con anti-TNF- α que desarrollen síntomas intestinales^{6,7}. La presentación más habitual es como un cuadro similar a la enfermedad de Crohn (EC)¹³. Aunque el manejo a seguir no está totalmente establecido, la estrategia terapéutica más extendida consiste en sustituir etanercept por infliximab, con el cual no se ha descrito recidiva de la enfermedad^{1,4,7,10,11}.

Con todo, podemos decir que se trata de un fenómeno infrecuente y poco conocido, que de no conocerse difícilmente se atribuiría a fármacos. Por esto consideramos que este artículo puede ser relevante para la práctica clínica diaria.

¿Qué es el etanercept?

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) juega un papel importante en la respuesta inflamatoria desordenada que caracteriza a cuadros como la EC y la colitis ulcerosa (CU). Esta citocina tiene una acción muy compleja, que

fundamentalmente se traduce en una actividad proinflamatoria^{1,14}. Los resultados de esta acción son polimorfos, induciéndose la diferenciación de monocitos en macrófagos, la activación de los macrófagos y fagosomas, el aumento de la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la formación de granulomas y el mantenimiento de su integridad celular^{1,2}. Los fármacos anti-TNF- α provocan una inhibición de las acciones desencadenadas por esta molécula mediante el bloqueo directo de sus porciones circulante y transmembrana. Sin embargo, también poseen efectos de citotoxicidad mediada por células, desencadenada por la fracción constante de la molécula, y de inducción de la apoptosis^{2,4,14}.

Estos fármacos son fundamentalmente 5: de ellos, 3 son inmunoglobulinas completas (infliximab, adalimumab y golimumab), otro (certolizumab) está formado solo por la fracción variable de una inmunoglobulina anti-TNF- α , unida a una molécula que la estabiliza, y finalmente etanercept es una proteína de fusión, un dímero recombinante formado por la unión de una proteína (el dominio extracelular del receptor-2 p75 de TNF- α) con la fracción constante de la inmunoglobulina G1 humana¹⁵. La porción fracción constante aporta la región bisagra, compuesta por CH2 y CH3, pero carece de la CH1². Así pues, es una molécula diferente a los otros anti-TNF- α , con un mecanismo de acción también diferente, y esto podría explicar sus diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad.

Como sabemos, los anti-TNF- α forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la EC, la CU, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la EA.

Específicamente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso de etanercept como tratamiento de segunda línea en enfermedades reumáticas que no hayan respondido a las terapias clásicas (fundamentalmente metotrexato)¹⁵. Estos cuadros incluyen la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil (AIJ), la artritis psoriásica, la EA, la espondiloartritis axial no radiográfica y la psoriasis en placas¹⁵.

Sin embargo, en el caso concreto de la EII se ha encontrado que etanercept es el único anti-TNF- α que no ha demostrado eficacia, mientras que infliximab y adalimumab son efectivos tanto para la inducción de la remisión de la EC y de la CU moderada-severa así como para su mantenimiento^{11,13,16}. Esta cuestión fue analizada específicamente por Sandborn et al.¹¹, quienes observaron que etanercept era seguro pero inefectivo para el tratamiento de la EC moderada-severa. Una posible explicación de este hecho fue que se emplearon dosis de 25 mg 2 veces a la semana, que es la posología habitual en la artritis

reumatoide. Los autores plantean que tal vez sea necesario un aumento de dosis o de la frecuencia de administración para lograr un beneficio.

Las reacciones paradójicas digestivas y el etanercept

Aunque los fármacos anti-TNF- α han demostrado ser muy eficaces, no están exentos de efectos adversos. Su administración aumenta la susceptibilidad de padecer infecciones, ciertos tumores (linfomas, leucemia, otras neoplasias hematopoyéticas y tumores sólidos), lesiones dermatológicas y trastornos neurológicos, entre otros¹⁵. Además, pueden producir o desenmascarar enfermedades similares a aquellas para las que se utilizan en otros pacientes, resultando lo que se ha denominado efectos o reacciones paradójicas. Así, pueden emplearse en el tratamiento de la psoriasis, de la uveítis anterior, de la patología reumatológica y de la EII, o pueden producir cuadros similares a ellas^{4,12}.

Concretamente, en la aparición de EII como efecto paradójico, el fármaco biológico más implicado ha sido el etanercept^{6,7,10}, si bien también se han descrito casos en pacientes que estaban bajo tratamiento con golimumab^{17,18}, adalimumab o infliximab^{10,19}, este último con una frecuencia claramente inferior.

La aparición de cuadros tipo EII en personas tratadas con etanercept no se puede considerar casual. En distintos trabajos publicados se describe una relación temporal claramente establecida. Mientras que en la EII verdadera asociada a enfermedades reumáticas puede haber un lapso de años entre ambos diagnósticos, en los casos que nos ocupan el inicio del tratamiento con etanercept precede de forma cercana al inicio de los síntomas¹⁰. Además, la reintroducción de la medicación en estos pacientes puede inducir la aparición de nuevos brotes¹².

Esta asociación está descrita especialmente en pacientes con espondiloartritis en sus diferentes formas (EA, AIJ forma entesitis relacionada con artritis, espondiloartritis no radiográfica y espondiloartritis indiferenciada) y menos frecuentemente en la artritis psoriásica^{1,4-8,10,12}.

¿Cuál es la frecuencia de estas reacciones paradójicas digestivas?

Afortunadamente, se trata de una asociación poco habitual. Es más frecuente con etanercept que con otros anti-TNF- α . En la EA se estima que la incidencia es de 2,3 por cada 100 pacientes-año con adalimumab y de 2,2 casos por cada 100 pacientes-año tratados con etanercept. Estas incidencias no tienen diferencias significativas con respecto a placebo, pero sí al comparar cada uno de ellos con infliximab⁷. En el caso de la AIJ la incidencia de nuevos casos con etanercept es de 1,9 por cada 100 pacientes-año^{8,10}. Quizás el dato más importante es que en pacientes con historia previa de EII el riesgo relativo de reactivación está aumentado en torno a 10 veces en pacientes tratados con etanercept, no así con infliximab ni en los grupos placebo⁷.

La EA y la EII son 2 enfermedades genéticamente relacionadas²⁰. De hecho, el 6% (5-10%) de los individuos con EA tienen historia de EII; además, entre el 40-60% presentan de forma subclínica lesiones endoscópicas y

anatomopatológicas similares a las de la EII. En estos pacientes es más frecuente la EC que la CU^{1,7,21}. Sin embargo, se ha descrito la aparición de EII en pacientes con EA tratados con etanercept y adalimumab. Así se ha observado una relación temporal clara entre la exposición o reexposición al fármaco y la aparición posterior de la enfermedad. Se ha postulado que quizá representen el desenmascaramiento de cuadros subclínicos ya existentes^{4,10}.

Una cuestión que puede ser relevante es el efecto que —al igual que ocurre en otras situaciones— pueda ejercer el tratamiento combinado con un inmunosupresor.

Braun et al.⁷ realizaron un metaanálisis analizando 9 ensayos clínicos, 7 de los cuales estaban controlados con placebo y 2 eran abiertos, incluyendo un total de 1.514 pacientes. En este estudio explican que los pacientes que recibían tratamiento continuo con azatioprina tenían menos brotes de EII. Sin embargo, no hacen referencia a si hubo diferencias con respecto a la incidencia de EII entre los que se encontraban bajo tratamiento combinado con respecto a los que no. Dentro de los ensayos incluidos en el estudio, refieren que en el ensayo de etanercept y en el más extenso de adalimumab se excluyeron tanto la azatioprina así como el resto de medicamentos modificadores de la enfermedad reumática, por lo que concluyen que no está claro si dichos fármacos podrían haber influido en el resultado. Tampoco se tuvo en cuenta la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque postulan que podría ser similar en los distintos grupos.

Para analizar la cuestión concreta de si los inmunosupresores empleados como terapia concomitante con los anti-TNF- α ejercen un papel modificador a la hora de desarrollar EII, Barthel et al.²² realizaron su estudio en pacientes con AIJ. De 3.071 pacientes, 11 presentaron EII, especialmente en artritis con entesitis, oligoartritis extensa, artritis psoriásica y en aquellos con poliartritis con factor reumatoide negativo. Sin embargo, no observaron ningún caso en pacientes con AIJ sistémica o poliartritis con factor reumatoide negativo. Vieron que el metotrexato parecía protector, ya que la incidencia era significativamente menor en los pacientes que además de etanercept recibían este medicamento al compararlo con etanercept en monoterapia. Así concluyen que etanercept en monoterapia y no la combinación de ambos está asociado a EII.

¿Cuál es la patogenia? ¿Por qué ocurre más frecuentemente con este fármaco?

Los agentes que componen el grupo de anti-TNF- α tienen distintas propiedades clínicas y biológicas. Existen varias hipótesis que tratan de explicar el porqué de esta cuestión.

La estructura molecular es diferente, y esto tiene una gran relevancia. En primer lugar, el infliximab, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab son anticuerpos monoclonales, mientras que el etanercept es una proteína de fusión (un antirreceptor)². El infliximab y el adalimumab se unen específicamente al TNF- α , pero el etanercept además tiene afinidad por la linfoxina α ^{1,2}.

Además, 2 TNF- α se pueden unir a una molécula del infliximab, y 3 moléculas del infliximab se pueden unir a un solo TNF- α , de forma que están completos todos los dominios del TNF- α . Por el contrario, los dímeros de etanercept solo se

unen a 2 de ellos dejando el tercero libre, formando así complejos 1:1². El infliximab, a diferencia del etanercept, tiene la capacidad de unirse a monómeros de TNF- α , lo que puede prevenir la formación de trímeros bioactivos. Por otro lado, los complejos de etanercept-TNF- α son menos estables que con el infliximab, y al disociarse se libera el TNF- α , que es de nuevo biológicamente activo^{1,2}.

Se ha postulado también la hipótesis de que parte de los fenómenos inflamatorios observables en la EC pueden ser debidos a la disfunción de los macrófagos³. La quimiotaxis de los granulocitos hacia la pared intestinal estaría claramente disminuida, deteriorándose de forma secundaria el aclaramiento de sustancias fecales y bacterias y favoreciéndose la formación de granulomas³. Los macrófagos de estos pacientes tendrían una secreción anormalmente baja de TNF- α , debido a la destrucción lisosomal de esta sustancia; así, la disminución de la actividad local de TNF- α tras la administración de anti-TNF- α podría precipitar un cuadro similar a la EII¹. Se habla incluso de la existencia de 2 tiempos. En un primer momento, en las primeras horas, ocurre fundamentalmente la depleción de TNF- α que se acaba de comentar. Posteriormente aparece un cambio crónico, que se desarrolla en semanas o meses, afecta predominantemente a los linfocitos T y puede revertir precisamente mediante el empleo de TNF- α . En este sentido, se sabe que los anticuerpos monoclonales (y no el etanercept) pueden inducir por unión directa al TNF- α transmembrana, y por activación de la caspasa 3, la apoptosis de los linfocitos T de la sangre y de la lámina propia^{1,2,10,16}. El infliximab además puede producir la lisis de las células productoras de TNF- α mediante la inducción del complemento. Etanercept, en cambio, por sus propiedades contrarreguladoras, aumenta la reactividad periférica de las células T, induciendo así la síntesis de TNF- α y de interferón gamma (IFN γ), favoreciendo ambos la inflamación de la mucosa intestinal, y el IFN γ , la formación de granulomas^{2,7,16}.

Estas diferencias parecen no ser relevantes en las enfermedades musculoesqueléticas, donde todos los fármacos de este grupo muestran una eficacia similar. Sin embargo, sí pueden explicar la diversidad en el efecto inmunomodulador y la desigualdad de eficacia en la EII.

Una posible hipótesis podría ser que en los pacientes que están genéticamente predispuestos, como por ejemplo los portadores de las variantes genéticas NOD2/CARD15, la introducción de un bloqueante de TNF- α —principalmente etanercept— daría lugar a un desequilibrio en las citoquinas, con un aumento del interferón α , lo que puede conducir al desarrollo de EII^{1,5,6,9,10,12}.

¿Muestran un patrón determinado? ¿Tienen diferencias con la enfermedad inflamatoria intestinal primaria?

En el estudio de Toussiot et al.¹⁰ se clasificó la EII desarrollada tras el uso de anti-TNF- α , como EC, CU y colitis indeterminada. También se describe un cuarto grupo, llamado enfermedad similar a Crohn (EC-like), definido por un patrón anatomopatológico atípico con unos hallazgos endoscópicos y extensión sugestivos de EC¹³. En este trabajo encontraron que lo más habitual es que la presentación de EII sea como EC (50%) o enfermedad similar a Crohn (43,7%)

y mucho más raramente como CU (6,25%). Un estudio francés observó que la prevalencia de historia familiar de EII y la edad de aparición eran similares a las de la EII primaria⁸.

Dentro de cada una de estas enfermedades no se han descrito diferencias desde el punto de vista clínico, endoscópico ni anatomopatológico que permitan discernirla de la EII primaria.

¿Se diagnostica igual? ¿Cuándo sospecharla?

El diagnóstico se lleva a cabo de la misma forma que en otros casos de EII. La diferencia mayor es que el primer paso debe constituirlo la sospecha clínica específica. De esta forma, se debe investigar la posibilidad de EII en pacientes con enfermedades reumatológicas (fundamentalmente el grupo de espondiloartritis) tratados con anti-TNF- α (especialmente etanercept) que desarrollen síntomas intestinales (tales como dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y otros), incluyendo el absceso perianal^{6,7}. El tiempo de aparición tras el inicio del etanercept es muy variable, siendo el tiempo medio de 8 meses^{7,10}.

¿Cómo se deben tratar?

Una vez diagnosticadas, la estrategia a seguir no está del todo definida y se han propuesto distintas opciones. La estrategia terapéutica más extendida consiste en sustituir etanercept por infliximab, con el cual no se ha descrito recidiva de la enfermedad. Con esta estrategia se obtiene remisión clínica, sin reaparición de nuevos brotes^{1,4,6,7,10}. Sin embargo, la reintroducción de etanercept se asocia a la reaparición de los síntomas^{10,12}.

En el estudio de Braun et al.⁷ se describen 2 opciones terapéuticas a seguir en los pacientes con enfermedad reumática y tratamiento con etanercept que presenten CU como efecto paradójico: si reciben tratamiento concomitante con otros fármacos modificadores de la enfermedad reumática, se puede retirar el etanercept sin añadir nuevos fármacos; y si no los reciben, se observa buena respuesta al añadir corticoides y azatioprina.

Una práctica más inusual es la de mantener etanercept sin hacer más cambios⁷, aunque está descrito también el mantenimiento añadiendo mesalazina oral⁴ o, en la EC, sulfasalazina⁷.

¿Reaparece con otros anti-TNF- α ?

En el estudio observacional llevado a cabo por Toussiot et al.¹⁰ no se produjo recurrencia tras el cambio a otro anti-TNF- α . Sin embargo, sí se producen nuevos síntomas intestinales tras la reintroducción de etanercept¹².

¿Se podría prevenir?

En este tipo de tratamientos es importante individualizar su indicación sopesando antes los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el espectro de efectos adversos. En este sentido, hay autores que proponen que en los pacientes con EA se debería descartar primero la existencia de historia familiar o personal de EII, y en caso de duda realizar previamente

una ileocolonoscopia, pues en estos casos se debería evitar el empleo de etanercept^{7,10}. Incluso hay quien sugiere que posiblemente se deba evitar también el adalimumab en la EA⁷, aunque la experiencia clínica en nuestro medio parece desmentir esto. El infliximab sería el tratamiento biológico de elección en los pacientes con EA y con actividad de EI^{1,7,15}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Haraoui B, Krenbaum M. Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:176–81.
- Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Tumor necrosis factors blocking agents: Analogies and differences. *Acta Biomed*. 2012;83:72–80.
- Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med*. 2009;206:1883–97.
- Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32:752–3.
- Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: A retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:761–4.
- Dalocchio A, Canioni D, Ruemmele F, Duquesne A, Scoazec JY, Bouvier R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: A French retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1694–8.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum*. 2007;57:639–47.
- Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Tsiopoulos FD, Tsikouras AN, Potamianos S. Emergence of Crohn's disease in juvenile idiopathic arthritis during treatment with etanercept: A causal link or a mere coincidence? *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:342.
- Khifan K, Kistin M. Colitis associated with biological agents. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1112–4.
- Toussiot E, Houvenagel E, Goeb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory rheumatic disease: A nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2012;79:457–63.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121:1088–94.
- Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, Sieper J, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol*. 2008;35:532–6.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A–36A.
- Georgopoulos S, Plows D, Kollias G. Transmembrane TNF is sufficient to induce localized tissue toxicity and chronic inflammatory arthritis in transgenic mice. *J Inflamm*. 1996;46:86–97.
- Agency EM. Etanercept-Enbrel Product information [updated 24/02/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:418–26.
- Bawany MZ, Rafiq E, Thotakura R, Lay R, Silverman AL, Nawras A. Golimumab may induce exacerbation of inflammatory bowel disease when it is used for the treatment of ankylosing spondylitis: A case report with a review of literature. *Am J Ther*. 2014;21:e26–7.
- Fieh C, Vay S. Induction of inflammatory bowel disease flares by golimumab: Report of three patients with enteropathic spondylarthritis or ankylosing spondylitis and comorbid colitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3640–1.
- Fernandez Salazar L, Barrio Andres J, Gonzalez Hernandez JM. Crohn's disease diagnosis during adalimumab treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:254–5.
- Robinson D Jr, Hackett M, Wong J, Kimball AB, Cohen R, Bala M. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: An exploration using US healthcare claims data, 2001–2002. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:989–1000.
- García-Vicuña R, Zarco P, González CM, Vanaclocha F, Marín-Jiménez I, Cea-Calvo L. Two-year incidence of psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis: A study in the AQUILES cohort. *Reumatol Clin*. 2015;12:22–6.
- Barthel D, Ganser G, Kuester RM, Onken N, Minden K, Girschick HJ, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol*. 2015;42:2160–5.